



**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ARI VENOM ALLERJİSİ NEDENİYLE  
IMMUNOTERAPİ ALAN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serenay Özen ÇÖKELEZ**

**SAMSUN-2022**





**T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ARI VENOM ALLERJİSİ NEDENİYLE  
IMMUNOTERAPİ ALAN HASTALARIN  
RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Serenay Özen ÇÖKELEZ**

**Tez danışmanı  
Prof. Dr. Recep SANCAK**

**SAMSUN-2022**

## TEŐEKKÖRLER

Tez çalıőmamda bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaőan değerli tez hocam Prof. Dr. Recep SANCAK' a, Ondokuz Mayıs Üniuersitesi ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Baőkanı sayın hocam Prof. Dr. Ayhan DAğDEMİR' e ve eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma,

Tezimin her aşamasında benden desteğini esirgemeyen sevgili yan dalcımız Uzm. Dr. İlknur KÖKÜ' ye

Zorlu tez ve asistanlık sürecinde, her durumda her zaman yanımda olan yoldaőlarım Dr. Gülizar DEMİR, Dr. Elif Gökçe AKDOğAN, Dr. Çiğdem ÇINAR, Dr. Ayőe GÜNERİ, Dr. Tural MAMMADALIYEV, Dr. Sema KAYIKÇI ve Dr. Fatma Hale ÖRS' e uyumla çalıőtıęım mesai ve diğer ekip arkadaşlarıma, hep yanımda olan canım arkadaşlarım Burcu KARA ve Dr. Yasemin BAYER' e

Bana dünyanın en őanslı evladı olduğumu hissettiren hayatımın her döneminde hep yanımda olan, beni yalnız bırakmayan ve bugünlere getiren annem Songül ve babam Bedri ALTUNKÖK' e, canım ablam Simay Özleyiő DARGEIT' e ve yeğenim Öykü Nil DARGEIT' e

Hayattaki en büyük őansım destekçim, hayat arkadaşım Ali ÇÖKELEZ' e sonsuz teőekkür ederim.

Dr. Serenay Özen ÇÖKELEZ

## BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK BEYANI

“Arı Venom Allerjisi Nedeniyle Immunoterapi Alan Hastaların Retrospektif İncelenmesi” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

İmza  
... / ... / 20...  
Dr. Serenay Özen ÇÖKELEZ

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada venom immunoterapi alan hastaların demografik özelliklerini, epidemiyolojisini, venom immunoterapinin etkinliğini, güvenilirliğini ve uzun vadeli etkilerinin değerlendirilmesini, sonuçların literatür verileriyle kıyaslanmasını amaçladık.

**Materyal ve metod:** Çalışmamıza Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Alerji Polikliniğine 2013-2021 yılları arasında başvurmuş olan ve arı venom alerjisi nedeniyle venom immunoterapi alan 43 hasta alındı. Bu hastaların demografik bilgilerine, sistemik reaksiyona yol açan indeks arı sokmasının özelliklerine, deri prick testi ve spesifik immuglobulin E antikoru sonuçlarına, venom immunoterapi tedavisi sırasında ve sonrasında bilgilerine hasta dosyaları taranarak ulaşıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan 43 olgunun 9'u (%20,9) kadın 34'ü (%79,1) erkekti. Sistemik reaksiyona yol açan son arı sokma yaş ortalaması 12,9'du. 43 hastanın 16'sının (%37,2) kendisinde, 22'sinin (%51,1) ailelerinde atopik hastalık öyküsü pozitif bulundu. Olguların 28'i (%65,1) Apis mellifera, 9'u (%20,9) Vespula vulgaris, 6'sı (%14) her ikisi tarafından sokulmuştu. Sistemik reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildi, derece 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %4,7, %9,3, %37,7, %48,8 bulundu. Deri prick testi sonuçlarına ulaşılan 41 hastanın 37'sinde (%90) deri prick testi pozitif bulundu. Yirmi yedi hastanın venom spesifik immuglobulin E sonuçlarına ulaşıldı. 17'sinde pozitif yüksek değerler görüldü. 43 hastanın 26'sı apis melliferaya karşı venom immunoterapi tedavisi aldı. 12 hastamızda venom immunoterapiye bağlı yan etkiler görüldü. İki hastamızın tedavisi yan etkilerden dolayı sonlandırıldı. 22 hastamız venom immunoterapi tedavisi devam ederken veya bittikten sonra arı tarafından sokuldu. İkisinde sistemik reaksiyon görüldü ancak arı soktuğu zamanki kadar şiddetli reaksiyon olmadı.

**Tartışma:** Çalışmaya alınan olgulardan erkek cinsiyet ve arı cinsi olarak da bal arısının fazla oluşu literatürle uyumlu geldi. Hastalarda venom immunoterapiye bağlı yan etkiler görülebilir. Yapılan çalışmalarda ve bizim çalışmamızda venom immunoterapiye bağlı yan etkilerin sistemik reaksiyona yol açan arı sokmasından daha şiddetli olmadığı görüldü. Venom immunoterapi alırken ve bittikten sonra tekrardan arı tarafından sokulan hastaların ciddi sistemik reaksiyonlar göstermemesi etkinliğini gözler önüne sermektedir.

**Sonuç:** Arı alerjisi ölüme yol açabilen ciddi bir problemdir. Toplumdaki insanların çoğu hayatlarında en az bir kez arı venomuyla karşılaşır. Bu yüzden arı alerjisi ve tedavisi hakkında tüm sağlık çalışanları bilgilendirilmeli, adrenal in otoenjektörü ailelere anlatılmalı ve temin edilmelidir. Ciddi sistemik reaksiyonu olanlar, venom immunoterapi alabilmeleri için alerji immünoloji uzmanlarına yönlendirilmelidir.

## ABSTRACT

**Objective:** In this study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, epidemiology, effectiveness, safety and long-term effects of venom immunotherapy in patients who received venom immunotherapy, and to compare the results with literature data.

**Material and Method:** Our study included 43 patients who applied to Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine Pediatric Allergy and Immunology Outpatient Clinic between 2013-2021 and received venom immunotherapy due to bee venom allergy. The demographic information of these patients, the characteristics of the index bee sting causing a systemic reaction, the results of the skin prick test and specific immunoglobulin E antibody, and the information during and after the venom immunotherapy treatment were obtained by scanning the patient files.

**Results:** Of the 43 patients included in the study, 9 (20.9%) were female and 34% (79.1%) were male. The average age of the last bee sting causing a systemic reaction is 12.9 years. Atopic disease history was positive in 15 (34.8%) of 43 patients, and in 22 (51.1%) families. 28 (65.1%) of the cases were inserted by the *apis mellifera*, 9 (20.9%) by the *vespula vulgaris*, and 6 (14%) by both. The severity of systemic reactions was evaluated according to the Mueller classification, and the rates of grade 1, 2, 3, 4 reactions were found to be 4.7%, 9.3%, 37.7% and 48.8%, respectively. Skin tests were positive in 37 (90%) of 41 patients whose skin prick test results were obtained. Venom spIgE results of 27 patients were obtained. Positive high values were observed in 17 of them. 26 of 43 patients received venom immunotherapy treatment against apse. Side effects related to venom immunotherapy were observed in 12 of our patients, and the treatment of two of our patients was terminated. 22 of our patients were stung by a bee while VIT treatment was in progress or after it was finished. Systemic reaction was seen in two of them, but not as severe as when the bee sting.

**Discussion:** Among the cases included in the study, the presence of male sex and honey bee in terms of bee species was compatible with the literature. At the same time, side effects related to venom immunotherapy are seen. Studies and we have shown that these side effects are not more severe than bee stings that cause systemic reactions. The fact that the patients who are stung by the bee again do not show serious systemic reactions during or after Venom immunotherapy demonstrates its effectiveness

**Conclusions:** Bee allergy is a serious problem that can lead to death. Most people in society encounter bee venom at least once in their lives. Therefore, all healthcare professionals should be informed about bee allergy and its treatment, families should be informed about adrenaline autoinjector, they should be provided, and those with severe systemic reactions should be directed to allergy immunology specialists so that they can receive venom immunotherapy.

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
RESİMLER DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hymenoptera Entomolojisi.....	2
2.1.1. Apidea.....	3
2.1.2. Vespidae.....	3
2.2. Epidemiyoloji.....	4
2.3. Arı Venomunda Bulunan Alerjenler.....	5
2.4. Arı Sokmalarına Karşı Oluşan Reaksiyonlar:.....	7
2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar.....	7
2.4.2. Alerjik Reaksiyonlar.....	8
2.4.3. Alerjik Olmayan Reaksiyonlar.....	9
2.5. Arı Alerjisinde Risk Faktörleri.....	10
2.6. Arı Alerjisi Tanısı.....	11
2.6.1. Hikâye.....	11
2.6.2. Cilt Testleri.....	12
2.6.3. İn vitro Testler.....	14
2.6.4. Canlı Arı ile Provakasyon Testleri.....	16
2.7. Tedavi.....	16
2.7.1. Akut Lokal Reaksiyonların Tedavisi.....	16
2.7.2. Sistemik Reaksiyonların Tedavisi.....	17
2.8. Arı Sokmalarından Korunma.....	20
2.9. Venom İmmünoterapi.....	21
2.9.1. Venom İmmünoterapinin Etki Mekanizması.....	21
2.9.2. Venom Spesifik İmmünoterapi Endikasyonları ve Hasta Seçimi.....	22
2.9.3. Venom Spesifik İmmünoterapinin Yan Etkileri.....	24
2.9.4. Venom Spesifik İmmünoterapinin Tedavi Protokolleri ve Dozu.....	25
2.9.5. Venom Spesifik İmmünoterapinin Tedavi Süresi.....	26

<b>3. MATERYAL VE METOD .....</b>	<b>29</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>31</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>51</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>67</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

- AAAAI** : Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi
- ACE** : Anjiotensin donüştürücü enzim
- BAT** : Bazofil aktivasyon testi
- DPT** : Deri Prick Testi
- EAACI** : Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi
- GLR** : Geniş lokal reaksiyon
- IgE** : İmmunglobulin E
- IgG** : İmmunglobulin G
- IL** : İnterlokın
- İM** : İntramuskuler
- INF** : İnterferon
- İV** : İntravenoz
- LT** : Lokotrien
- NSAİD** : Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç
- OMÜ** : Ondokuz Mayıs Üniversitesi
- PAF** : Platelet aktive edici faktor
- RAST** : Radioallergosorbent test
- SC** : Subkutan
- spIgE** : Spesifik immunglobulin E
- spIgG** : Spesifik immunglobulin G
- SAR** : Sistemik Alerjik Reaksiyon
- Treg** : T regülatuvar
- Th** : T yardımcı
- VİT** : Venom immünoterapi

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Hymenoptera takımının sınıflandırılması .....	2
Tablo 2.2. Hymenoptera venom alerjenleri .....	6
Tablo 2.3. Mueller sınıflaması .....	9
Tablo 2.4. Ring ve messmer sınıflandırılması .....	9
Tablo 2.5. Suçlu böceğe yönelik ipuçları.....	12
Tablo 4.1. Katılımcıların cinsiyet dağılımı .....	31
Tablo 4.2. Katılımcıların yaş dağılımı .....	31
Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre kadın erkek oranın karşılaştırılması .....	32
Tablo 4.4. Katılımcıların yaşadığı yer .....	32
Tablo 4.5. Ailede atopik hastalık öyküsü.....	34
Tablo 4.6. Alerjik reaksiyona neden olan arının cinsi .....	34
Tablo 4.7. Arının soktuğu mevsim.....	34
Tablo 4.8. Arının soktuğu yer .....	35
Tablo 4.9. Arının cinsi ile erkek ve kadın cinsiyet arasındaki ilişki .....	35
Tablo 4.10. Arı sokması sonrası görülen semptomlar.....	36
Tablo 4.11. Reaksiyonun şiddeti ile yaş arasındaki ilişki .....	36
Tablo 4.12. Reaksiyonun şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki .....	37
Tablo 4.13. Reaksiyonun şiddeti ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki .....	37
Tablo 4.14. Reaksiyonun şiddeti ile arı cinsi arasındaki ilişki.....	37
Tablo 4.15. Semptom görülme süresi ile reaksiyon şiddeti arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.16. Semptom görülme süresi ile yaş arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.17. Semptom görülme süresi ile cinsiyet arasındaki ilişki.....	38
Tablo 4.18. Semptom görülme süresi ile arı cinsi arasındaki ilişki .....	38
Tablo 4.19. Semptom görülme süresi ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki.....	39
Tablo 4.20. Arı soktukten sonra venom immunoterapi başlama zamanı .....	40
Tablo 4.21. Venom immunoterapi başlama yaşı.....	40

## RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1. (a) <i>Apis mellifera</i> (bal arısı), (b) Genus <i>Bombus</i> (tüylü arı) .....	3
Resim 2.2. (a) <i>Vespinae</i> (eşek arısı), (b) <i>Polistinae</i> (sarıca arı) .....	4

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Arı sokmalarına bağlı oluşan reaksiyonların sınıflandırılması .....	8
Şekil 4.1. Polikliniğe arı alerjisi nedeniyle başvuran hastaların dağılımı .....	31

## GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 4.1. Yaş gruplarına göre kadın erkek dağılımı .....	32
Grafik 4.2. Katılımcıların yaşadığı yer .....	33
Grafik 4.3. Hastaların atopik hastalık öyküsü.....	33
Grafik 4.4. Arının Soktuğu Mevsim .....	35
Grafik 4.5. Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddeti.....	36

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Alerjik reaksiyona yol açan böceklerin çoğu, Hymenoptera (zar kanatlılar) takımında bulunurlar. Bu grupta arılar ve karıncalar yer almaktadır. Toplumda ki insanların %56-94'ü hayatlarında en az bir kez hymenoptera sokmasına maruz kalmaktadır [1]. Arı alerjisi, klasik IgE aracılı (Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu) alerjik hastalıklardan biridir. Arı sokması sonrasında genellikle ağrı, şişlik, kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar görülmesine rağmen, arı alerjisi olan insanlarda ölüme yol açabilen sistemik reaksiyonlar da (anafilaksi) görülebilmektedir. Ani ve açıklanamayan ölüm olgularının bir kısmının arı sokmalarına bağlı anafilaksi nedeniyle olabileceği düşünülmektedir [2, 3].

Ülkemizde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, arı sokmalarına bağlı gelişen ciddi sistemik reaksiyonun erişkinlerde %1,2-4,3, çocuklarda %0,2, arıcılarda %6,5 olduğu görülmüştür [4]. Şehir merkezinde yaşayanlar ve arıcılarda bal arısı sokmaları, kırsal kesimde yaşayanlarda yaban arısı sokmaları daha çok görülmektedir [4]. Ülkemizde yılda 10 kişi arı sokması sonucu ölmektedir [5].

Venom immunoterapi (VIT) bal arısı vakalarının %77-84'ünde, eşek arısı zehirlerinin %91-96'sında, sistemik alerjik reaksiyonlardan tam koruma sağlar [6, 7]

Bizde bu çalışmada arı venom alerjisinin epidemiyolojisini, risk faktörlerini ve sistemik reaksiyonları önlemeye yönelik VIT alanlarda VIT'in etkinliğini, güvenilirliğini, uzun vadeli etkilerini ve risk faktörlerini tartışmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hymenoptera Entomolojisi

Alerjik reaksiyonların büyük bölümünü iğneleri ile sokan böcekler sorumludur. Bu grup böceklerden arılar, Insecta (böcekler) sınıfının Hymenoptera (zar kanatlılar) takımında yer almaktadır [8]. Bu takım içinde üç aile bulunur. Bal arıları (Apidae), yaban arıları (Vespidae) ve karıncalar (Formicidae) bu takımda yer alan familyalardır. (Tablo-2.1).

Tablo 2.1. Hymenoptera takımının sınıflandırılması

AİLE	ALT AİLE	CİNS	TÜR	İSİM
APİDEA	APİDEA	APİS	APİS MELLİFERA	HONEY BEE (BAL ARISI)
		BOMBUS	BOMBUS SPP	BUMBLE BEE (TÜYLÜ ARI)
VESPİDAE	VESPİNAE	VESPULA	VESPULA SPP V. VULGARİS V. GERMANİCA	YELLOW JACKET (YABAN ARISI , EŞEK ARISI)
		DOLİCOVESPULA	D.SPP. D. ARENARIA D. MACULATA	YELLOW HORNET (YABAN ARISI EŞEK ARISI)
		VESPA	VESPA CRABRO	EUROPEAN HORNET (İRİ YABAN ARISI)
	POLİSTİNAE	POLİSTES	POLİSTES SPP. P. GALLİCUS P. DOMİNULA	PAPER WASP (YABAN ARISI SARICA ARI)
FORMİCİDAE	MYRMİCİNAE	SOLENOPSİS	S. İNVİCTA S. RİCHTERİ	FİRE ANT (ATEŞ KARINCASI)
		POGONOMYRMEX	POGONOMYRM EX SPP.	HARVESTER ANT HASATÇI KARINCA

### 2.1.1. Apidea

Apidae familyası, kahverengi renkli, orta tüylü bal arıları (*Apis mellifera*) ile, bal arılarından daha büyük, çok daha tüylü ve karınlarında belirgin sarı veya beyaz bantlarla karakterize bombus arılarından (Genus *Bombus*) oluşur. Bal arıları rahatsız edilmedikleri sürece genellikle sokmazlar. Sokma eylemi savunma davranışının bir parçasıdır. Sadece dişi arılar iğneleri olduğu için sokabilir. Çünkü “iğne” aslında yumurta koyma borusunun modifiye halidir. Erkek arıların iğnesi bulunmaz [9]. Arının iğnesi ve venom kesesi sokulan kişinin derisi içinde kalır, venom kesesi kasılarak zehir boşalır. Kancalı olan arı iğnesi deriden çıkarılmazsa, zehir akmaya devam eder. İğnesi ve venom kesesini kaybeden bal arısı ölür. Yine bu ailede daha az sıklıkla alerjik reaksiyona sebep olan ve genellikle seralarda pollinatör olarak kullanılan, iri tüylü arı (bumble bee) bulunur [10, 11]. Bal arısı venomları bakteriyostatiktir. Bu nedenle sokma yerinde ikincil enfeksiyonlar oluşmazlar [12]



Resim 2.1. (a) *Apis mellifera* (bal arısı), (b) Genus *Bombus* (tüylü arı)

### 2.1.2. Vespidae

Vespidae, göğüs ve karın kavşağında farklılıklar nedeniyle, Vespinae ve Polistinae olarak iki alt familyaya ayrılır. Vespinae kesik bir bağlantıya sahipken Polistinae daha ovaldir. Vespinae neredeyse tüsüzdür. Siyah ve sarı çizgili karınları vardır. Vespinae alt ailesinde *Vespula* (“yellow jacket”, ufak yaban arısı), *Dolichovespula* ve *Vespa* (iri yaban arısı) olmak üzere üç tür bulunur. *Vespula* türleri (*V. Germanica*, *V. Vulgaris*) en saldırgan olanıdır. Rahatsız edilmeden de sokabilirler [13]. Ağaç, çalılık, kütükler ve toprak oyuklarında tavan aralarına yuvalarını yaparlar. Özellikle bahçe işleri ile uğraşan ve piknik yapan kişiler sıkça bu arılar tarafından sokulurlar.

Dolichovespula türleri, vespulaya benzer ancak daha iridir çene ve gözleri arasındaki genişlik daha fazladır. Ağaçlarda, çatılarda asılı yuvalar yapıp, titreşime duyarlıdır. Genellikle rahatsız edildiklerinde sokarlar. Genel olarak yaban arıları bal arılarının aksine birden çok kez sokabilir, birçok kez alerjik reaksiyonlara yol açabilirler [8].

Polistinae türleri Akdeniz bölgesinde bulunur ve çok saldırgan değildir. Genellikle kırıntı altlarına veya çalılara asılı yuvalar yaparlar ve vücutları daha ince yapılı olup griden kırmızıya kadar değişen çizgileri vardır [14].



Resim 2.2. (a) Vespinae (eşek arısı), (b) Polistinae (sarıca arı)

## 2.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyonda arı venom alerjisine bağlı anafilaksi sıklığı, yapılan çalışmalarda %0,4 ile %5 arasında değişmektedir [15]. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise bu oran, %2 civarında bulunmuştur [16, 17]. Kalyoncu ve ark. erişkinler ve çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada, yaşam boyu arı tarafından sokuma oranı %94,5 son bir yılda ise %20,4 olarak bulmuşlardır [16].

1997 yılında Ankara’da 6-13 yaş arası ilkokula giden çocuklarda yapılan çalışmada, 864 çocuk taranmış ve erkek çocukların kızlardan belirgin olarak daha fazla sokulduğu tespit edilmiştir. Çocukların yaşı arttıkça sokulma oranları da %50’den %71,4’e çıkmıştır. Ankara’da şehir içinde yaşayan bu çocukların %57,7’si bal arısı, %30,7’si yaban arısı tarafından sokulmuştur. Sistemik reaksiyon geçirme yüzdesi ise %0,2 bulunmuştur [17].

Amerika’da Settiane ve ark. 11-16 yaş arasında, 4994 erkek izci çocuk üzerinde çalışma yapmış, anket yöntemiyle yapılanda %0,8, sağlık çalışanlarının yüz yüze yaptıkları görüşmede %0,3 sistemik reaksiyon geçirdikleri bulunmuştur [18]. Yine Abrishami ve ark. 7-16 yaş grubu 2010 kız izci çocukta anket yöntemiyle %0,9, sağlık

çalışanıyla yüz yüze yapılan görüşmede %0.15 sistemik reaksiyon bulunduğu bildirilmişlerdir [19].

Hymenoptera sokmaları Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda en az 40 tanımlanmış ölüme neden olur. Bildirilen oranlar dünyanın diğer bölgelerinde benzerdir [20-22]. Ölümcül reaksiyonların gerçek insidansı daha yüksek olabilir. Çünkü dışarıda meydana gelen ani ölümler, yanlışlıkla kalp krizi veya felçlere bağlanabilir. Yapılan bir çalışmada, nedeni bilinmeyen ve aniden ölen kişilerin postmortem serumunda yüksek düzeyde zehre spesifik immünoglobulin E (spIgE) bulunmuştur [23, 24].

Genel popölasyon üzerine yapılan bir Amerikan anket çalışmasında, insanların yaklaşık yüzde 3'ünde, arı sokması sonrası sistemik reaksiyon ortaya çıkmıştır [25].

Arı venom alerjisi her yaşta gelişebilir. Ancak yetişkinlerde daha şiddetli reaksiyona neden olurlar. Bu yüzden ölümlerin çoğu bu yaş grubunda meydana gelir. Muhtemelen açık havada bulunan meslek gruplarında daha fazla çalışmaları nedeniyle, erkekler kadınlardan daha sık etkilenmektedir [26, 27]. şaşırtıcı olmayan bir şekilde, arıcılar en yüksek risk altındadır [28]. En sık baş, boyun bölgesi sokmaları tehlikeli alerjik reaksiyonlara neden olsa da vücudun herhangi bir yerindeki sokma da aynı derecede reaksiyona yol açabilir.

### **2.3. Arı Venomunda Bulunan Alerjenler**

Böcek zehri alerjisinin doğru teşhisi ve tedavisi için zehirlerin bileşimi ve alerjenlerin yapısının bilinmesi gerekmektedir (tablo-2.2). Venomların çoğu vazoaktif aminler (örneğin; histamin, dopamin, norepinefrin), asetilkolin ve kininler içermektedir. Bu maddeler yanma, ağrı, kaşıntı gibi reaksiyonlara neden olurlar. Bazı venom birleşenleri ise toksik ve nörolojik komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Tablo 2.2. Hymenoptera venom alerjenleri

VENOM	ALLERJEN	İSİM	MOLEKÜLER AĞIRLIK (kDa)
Apis mellifera	Api m 1	Fosfolipaz A2	16
	Api m 2	Hyaluronidaz	43
	Api m 3	Asit fosfataz	49
	Api m 4	Mellitin	3
	Api m 5	Dipeptidilpeptidaz	100
	Api m 6	Proteaz inhibitörü	8
	Api m 7	CUB* – Proteaz	39
	Api m 8	Karboksiesteraz	70
	Api m 9	Karboksipeptidaz	60
	Api m 10	İkarpın/venom protein2	45
Vespula vulgaris	Ves v 1	Fosfolipaz A1	35
	Ves v 2a	Hyaluronidaz	45
	Ves v 2b	Hyaluronidaz (inaktif)	47
	Ves v 3	Dipeptidilpeptidaz	100
	Ves v 4	CUB* – Proteaz	39
	Ves v 5	Antijen 5	25

\*CUB: Complement C1r/C1s, Uegf, Bmp1

Bal arılarının vespidler gibi birkaç kez sokma yeteneği olmadığından her sokmada büyük miktarda venom bırakırken (50-140µg), vespide sokmalarında venom miktarı göreceli olarak daha azdır [1].

Bal arısı venomunda ki major alerjen, 134 aminoasitli glikoprotein yapılı fosfolipaz A2 olup, sitotoksin ve dolaylı sitolizin görevi görür [29]. Fosfolipaz A2, arı zehrinin kuru ağırlığının %12-15'ini oluşturur. Bal arısı zehrinin bir diğer önemli alerjeni olan hiyalüronidaz, vespide zehri hiyalüronidaz ile %50 benzer özelliktedir [30]. Asit fosfataz, kısmen klonlanmış ve dizilmiş olan 49 kDa'lık bir enzimdir [31]. Melittin önemli bir arı zehri bileşenidir (kuru ağırlığın %50'si), 26 amino asit kalıntısından oluşur [31], ancak hastaların sadece %28'inde bu peptide karşı spesifik immünoglobulin E antikorları bulunur [32].

Vespide zehirlerindeki başlıca alerjenler, fosfolipaz A<sub>1</sub> (Ves v1), hiyalüronidaz (Ves v2) ve antijen 5'tir (Ves v5) [33, 34]. Antijen 5, tüm vespide zehirlerinde majör bir alerjendir [35].

Enzim aktivitesi gösteren hyaluronidazlar, derinin ekstraselüler matriksindeki hyaluronik asidi parçalayarak, venom içeriğinin vücuda geçmesini kolaylaştırır. Fosfolipazlar, biyolojik membranlardaki fosfolipid yağ asidi ester bağlarını yıktığı gibi hemoliz de yapar. Farklı cinslerin venom içerikleri birbirinden farklı olsa da bu proteinler fonksiyonları açısından birbirine benzerdir. Yine bu yüzden farklı arı cinsleri arasında belli oranlarda çapraz reaktivite saptanmaktadır [36].

Bal arısı ve yaban arısı alerjenleri birbirinden farklı olmasına rağmen Hymenoptera venom anafilaksisi geçiren hastaların yarısından fazlası, serolojide hem bal arısına hem yaban arısına reaksiyon gösterirler. Bu çifte pozitif hastalarda her iki venom tipine bağımsız hassasiyet, bal arısı ve yaban arısı venomlarında hyaluronidaza çapraz reaksiyon veya çapraz reaktif karbonhidrat belirleyicilerinden kaynaklanabilir. Hyaluronidaz her iki venom tipinde de bulunur ve çapraz reaksiyon gösteren karbonhidrat belirleyicilerini içeren esas alerjendir [37].

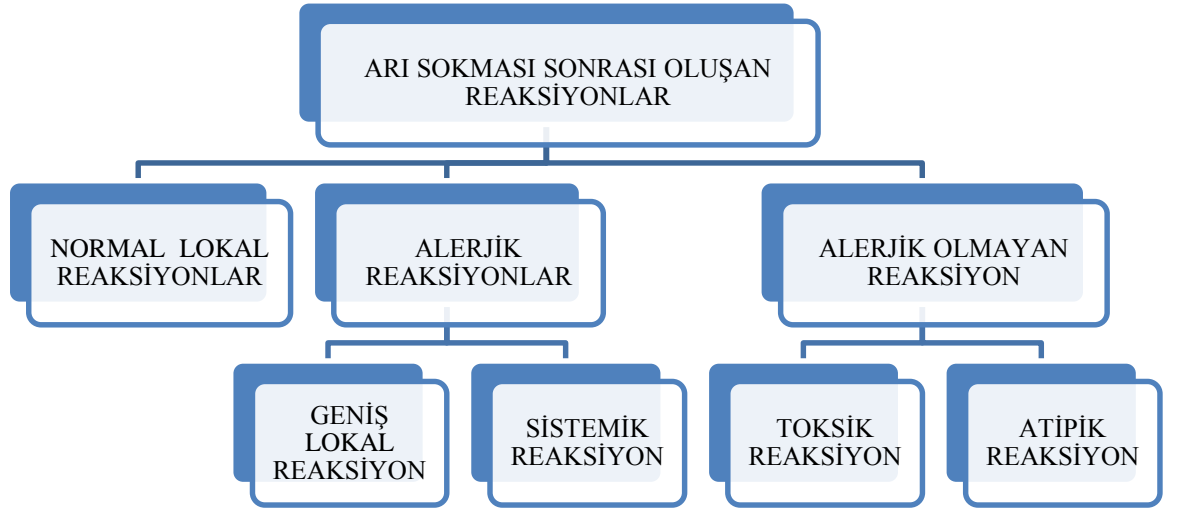
#### **2.4. Arı Sokmalarına Karşı Oluşan Reaksiyonlar:**

Sokmaya bağlı ciddi reaksiyonların çoğundan sorumlu olan böcekler, Hymenoptera takımına aittir. Çoğu insan yalnızca küçük lokal reaksiyonlar geliştirir. Ancak zehir alerjisi olan hastalar, özellikle şiddetli olabilen ve ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biri olan sistemik alerjik reaksiyonlar için (yani anafilaksi) risk altındadır. Serum hastalığı gibi Hymenoptera sokmalarından sonra gelişebilecek birkaç nadir ve gecikmiş reaksiyon türü de vardır.

Venom aşırı duyarlılığı, immünolojik mekanizmalara (IgE aracılı veya IgE aracılı olmayan zehir alerjisi) ve ayrıca immünolojik olmayan mekanizmalara aracılık edilebilir [38]. Hymenoptera sokmalarına verilen reaksiyonlar normal lokal reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar ve alerjik olmayan reaksiyonlar diye sınıflandırılır [39, 40] (şekil-2.1).

##### **2.4.1. Normal Lokal Reaksiyonlar**

Arı sokması sonrası görülen en sık reaksiyon türüdür. Alerjisi olmayan kişilerde sadece böceğin soktuğu yerde venom içerisinde bulunan vazoaktif aminlere karşı gelişir. Ağrı, yanma hissi, kaşıntı, hafif lokalize şişlik görülebilir. Tedaviye ihtiyaç duymadan 1-2 saat içinde düzelir [10].



Şekil 2.1. Arı sokmalarına bağlı oluşan reaksiyonların sınıflandırılması

## 2.4.2. Alerjik Reaksiyonlar

### 2.4.2.1. Geniş Lokal Reaksiyon (GLR)

24 saatten uzun süren, çapı 10 cm'yi geçen şişlik olarak tanımlanır. Nadiren kabarcıklar olabilir. Arı sokmasından 6 saat sonra başlar 48 saate maksimuma ulaşır ve bir haftaya kadar sürebilir. Geniş lokal reaksiyonların altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. Patogenezde IgE aracılı immun yanıtın veya hücreli immun yanıtının veya her ikisinin ortak yer aldığı düşünülmektedir [15, 25, 41]. Sokulan ekstremitelerde yaygın eritem ve şişliğe yol açabilir. Lenfanjit yaparak lenf bezlerinde şişliğe neden olabilir [42].

### 2.4.2.2. Sistemik alerjik reaksiyonlar (SAR):

Hymenoptera sokmalarına karşı en tehlikeli ani tepki, sistemik bir alerjik reaksiyon, anafilaksidir. Anafilaksi, başlangıçta hızlı olan ve ölüme neden olabilen ciddi bir alerjik reaksiyon olarak tanımlanabilir [43]. Semptomlar yalnızca cilt tutulumundan (kızarıklık, genel ürtiker, anjiyoödem) hafif solunum, kardiyovasküler veya gastrointestinal semptomlara ve hatta bilinç kaybı, kalp ve solunum durmasıyla birlikte ciddi bronşiyal tıkanma veya anafilaktik şoka kadar değişiklik gösterir.

Zehir alerjisi olan bir bireyde şiddetli bir reaksiyonu hızlandırmak için tek bir sokma yeterlidir ve böcek sokmaları ölümcül anafilaksinin önde gelen nedenidir

[27]. Zehrin neden olduğu anafilaksi özellikle şiddetli olabilir ve bazen birden fazla epinefrin dozuna rağmen devam edebilir [44, 45]. Çoğunlukla immuglobulin E (IgE) aracılıdır. Nadiren, immuglobulin G (IgG) antikorlarına bağlı kompleman aktivasyonuna bağlı olabilirler. Mastositozlu hastalarda mast hücrelerinden toksik mediyatör salınımının olası rolü tartışılmıştır [46, 47].

Sistemik reaksiyonların şiddet derecesine ilişkin çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. En sık kullanılanlar Mueller (Tablo-2.3), Ring ve Messmer (tablo-2.4) sınıflandırmalarıdır.

Tablo 2.3. Mueller sınıflaması

GRADE 1	Jenerelize ürtiker, kaşıntı, kırgınlık ve anksiyete
GRADE 2	Yukarıdakilerden herhangi biri + En az iki ve üzeri semptom: anjioödem, göğüste sıkışma hissi, bulantı-kusma, karın ağrısı, ishal, baş dönmesi
GRADE 3	Yukarıdakilerden herhangi biri + En az iki ve üzeri semptom: dispne, wheezing, stridor, disartri, ses kısıklığı, konfüzyon
GRADE 4	Yukarıdakilerden herhangi biri + En az iki ve üzeri semptom: Hipotansiyon, kollaps, bilinç kaybı, inkontinans, siyanoz

Tablo 2.4. Ring ve messmer sınıflandırılması

GRADE 1	Yaygın cilt lezyonları (flashing, yaygın ürtiker, anjioödem gibi)
GRADE 2	Hafif-orta ciddiyette pulmoner, kardiyovasküler ve gastrointestinal semptomlar
GRADE 3	Anafilaktik şok, bilinç kaybı
GRADE 4	Apne, kardiyak arrest

### **2.4.3. Alerjik Olmayan Reaksiyonlar**

#### **2.4.3.1. Sistemik Toksik Reaksiyonlar**

Hymenoptera tarafından enjekte edilen zehirler toksiktir. Sistemik semptomlarla ilişkili vazoaktif özelliklere sahiptir. Genellikle kısa sürede elli veya daha fazla arı tarafından sokulma sonrası semptomlar gelişir. Bu semptomlar mide bulantısı, kusma, ishal, baş ağrısı, baş dönmesi, senkop, konvülsiyonlar ve ateşi içerir. Bazen de alerjik reaksiyonları taklit eder ve ürtiker, eritem ve kaşıntı görülebilir. Kardiyak komplikasyonlar, akut tübüler nekroza bağlı böbrek yetmezliği, hepatik transaminaz yüksekliği, hiperkalemi, rabdomiyoliz, koagülasyon bozukluğuna bağlı kanamalar ve dissemine intravasküler koagülasyon tablosu görülebilir [48, 49].

Çoğu sokma olayında bir ila birkaç sokma olduğu ve vücuda sadece az miktarda toksin enjekte edildiği için toksik reaksiyonlar nadirdir [48].

Güney Amerika ve Güneybatı Amerika Birleşik Devletleri'nde bulunan Afrikalı bal arıları, diğer arılardan daha fazla zehirli değildir [50, 51]. Ancak, bu tür yaygın olarak "katil arılar" adını almıştır. Çünkü bir kez kışkırtıldıklarında çok sayıda sokabilirler [52].

#### **2.4.3.2. Atipik Reaksiyon:**

Böcek sokmalarından sonra IgE aracılı olmayan sistemik reaksiyonlar rapor edilmiştir. Bunlara serum hastalığı, vaskülit, nefropati, miyokardit, optik nöropati, immün trombositopenik purpura, hemolitik anemi ve ensefalit dahildir [53, 54]. Bu reaksiyonların çoğu, yalnızca yeterli antikor oluşturulduktan sonra çöken antikor-antijen komplekslerinin doku birikiminden kaynaklandığından, başlangıç tipik olarak arı sokmasından günler veya haftalar sonra olur.

Örneğin, serum hastalığı genellikle sokmadan 7 ila 10 gün sonra eklem ağrısı, ateş, yorgunluk ve lenfadenopati ile birlikte ürtiker olarak kendini gösterir [54]. Serum hastalığı olan hastalar venoma spesifik immünoglobulin G (spIgG) gösterilmiştir [55].

Hymenoptera sokmalarından günler ila haftalar sonra başlayan soğuk algınlığına bağlı ürtiker gelişimi de kaydedilmiştir [56, 57].

#### **2.5. Arı Alerjisinde Risk Faktörleri**

Arı alerjilerinde görülen reaksiyonların gelişiminde çeşitli risk faktörleri rol oynar. Bölge, iklim, sıcaklık, böcek davranışı, belirli meslekler veya faaliyetler, sokma riskini etkileyecektir. Konutların, iş yerlerinin ve ayrıca açık hava sporlarının yakınında bulunan arı kovanları veya vespid yuvaları risk faktörleri olarak dikkate alınmalıdır. Sokmalar arasındaki kısa zaman aralığı, sokma sayısı sistemik reaksiyon riskini artırır [58]. Arı venomuna özgü yüksek IgE konsantrasyonuna (>1.0 kU/l) sahip arıcılarda sistemik reaksiyon riski 12 kat artmıştır [59]. Daha önce sistemik anafilaktik reaksiyon öyküsü olmayan yetişkin bireylerde anafilaktik reaksiyon gelişme riski deri testi pozitif olanlarda %17, deri testi negatif olanlarda %0'dır [60].

Geniş lokal reaksiyonundan sonra, %5-%15 arasında [61, 62], hafif sistemik reaksiyonları olan çocuklarda yaklaşık %18 [21, 63] yetişkinlerde %14-20 [64] ve

şiddetli reaksiyonları olan yetişkinlerde %79 [65] oranında bir sonraki sokmada sistemik reaksiyon gelişme riski vardır.

Çocuklarda sistemik sokma reaksiyonlarının yaklaşık %60'ı hafiftir [66]. Yetişkinlerde ise yaklaşık %70'inde solunum veya kardiyovasküler semptomlar görülür [67]. Yaşlı hastalarda şiddetli sokma reaksiyonları daha sık gözlenir [67, 68]. Ölüm oranı çocuklara ve genç erişkinlere göre daha yüksektir [61]. Çocuklar ayrıca, yeniden sokmalara karşı sistemik reaksiyon riski açısından, yetişkinlerden daha iyi bir prognoza sahiptir. Hem sokma zorlukları [69, 70] hem de böcek zehri alerjisinin doğal seyrine [21, 63, 65] ilişkin çalışmalar, çocuklarda yetişkinlere göre daha düşük riskler göstermektedir.

Kardiyovasküler hastalıkları olanlar veya  $\beta$ - bloker kullananlarda özellikle şiddetli sokma reaksiyonları ile arasında ilişkili saptanmıştır [71]. Ancak  $\beta$ -blokerler, genel bir sistemik reaksiyon riskini arttırmaz. Beta bloker ilaçlar uygulanan epinefrinin etkisiz kalmasına ve daha çok alfa adrenerjik etkiyi uyararak ciddi hipertansiyona neden olabilirler. Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, anafilaksi durumunda kompensatuvar olarak salınan vazopressör madde olan anjiyotensin II'nin salınmasını engeller.

Akdeniz bölgesinde yapılan bir çalışmada sistemik reaksiyon gelişme riski, eşekarısı sokmalarında, bal arısı veya yaban arısı sokmalarına göre yaklaşık üç kat daha yüksek olduğunu göstermiştir [72].

Bazı vaka raporları, mastositozu olan hastalarda özellikle şiddetli, hatta ölümcül sokma reaksiyonlarının meydana gelebileceğini düşündürmektedir [46, 73-75]. Hymenoptera zehir alerjisi olan hastalarda mastositoz tanısı konmamış olsa bile, yüksek başlangıç serum triptaz düzeylerinin sokmalara karşı çok şiddetli anafilaktik reaksiyonlarla ilişkili olduğu bulunmuştur [76, 77].

## **2.6. Arı Alerjisi Tanısı**

### **2.6.1. Hikâye**

Kapsamlı bir öykü, tanıya ulaşmada en önemli yöntemdir. Hastanın geçmişteki sokmalarını ve gelecekteki sokma riskini (yani, meslek ve hobileri) gözden geçirmeli ve hastanın tepkisinin lokal mi yoksa sistemik mi olduğunu belirlemelidir. Sokma olayı ne kadar zaman önce meydana geldi, kaç tane arı soktu, arı yuvasının bulunduğu

yer, hangi mevsimde ve aktivitedeyken soktu, arının iğnesi sokulan yerde kaldı mı (bal arılarının iğnesinin ucu çengelli olduğundan sokulan yerde kalır [78].), arı sokmasından sonra semptomlar ilk ne zaman ortaya çıktı, sokma vücudun neresinde meydana geldi (örneğin yüzdeki bir acı, lokal reaksiyonun bir parçası olarak geniş yüz anjiyoödemine neden olabilir, ancak bacaktaki bir sokmadan kaynaklanan aynı semptom, sistemik bir yanıtı gösterir.), oluşan semptomlar, hangi böcek tarafından sokuldu, ilaç kullanıyor mu (ACE inhibitörü, beta bloker), reaksiyon nasıl tedavi edildiği ,daha önce herhangi bir arı tarafından sokuldu mu, reaksiyonun şiddeti, hasta düzenli olarak Hymenoptera böceklerine maruz kalıyor mu (yani, mesleki veya eğlence etkinliklerinden kaynaklanan) sorularına doğru tanıya gitmek için yanıt alınmalıdır.

Hasta genellikle bir arı veya yaban arısı tarafından sokulduğunu bildirebilir ancak arı cinsini ayırt etmek genellikle bir problemdir. Sokma olayını çevreleyen ayrıntılar, suçlu böceğe ilişkin ana ipuçlarını sağlar (Tablo5).

Tablo 2.5. Suçlu böceğe yönelik ipuçları

<b>BAL ARISI</b>	<b>YABAN ARISI</b>
Huzurlu (yakın kovan hariç)	Agresif
İlkbahardan yaz sonuna kadar	Yazdan sonbaharın sonuna kadar
Sokma sonrası deride iğnesi kalır	Genellikle kalmaz
Esas olarak arı kovanı veya çiçeklere yakın	Genellikle yiyecek veya atıkların etrafında

### **2.6.2. Cilt Testleri**

Deri testi, anafilaksiyi yönetmek için donanımlı bir ortamda, böcek alerjisinin tanı ve tedavisi konusunda eğitim ve deneyime sahip bir klinisyen tarafından yapılmalıdır. Venom ekstraktları ile yapılan deri testleri prick ve intradermal olarak hızlı ve kolay bir şekilde uygulanır, gerçek pozitiflik ve negatiflik oranları oldukça yüksek testlerdir. Epidermal testler daha spesifik, intradermal testler daha sensitiftir.

Deri prick testi (DPT) hızlı, gerçekleştirmesi basit ve ucuzdur. İntradermal testleri takiben ciddi sistemik reaksiyonlar meydana geldiğinden, intradermal testlerin öncesinde bir DPT yapılması tavsiye edilmiştir.

Arı tarafından sokulma sonrasında mümkünse cilt testi yapmadan önce en az iki ila üç hafta beklenmesi gerekmektedir. Birçok hastada, sistemik bir reaksiyondan

sonraki ilk birkaç hafta içinde zehre karşı cilt hassasiyetinin azaldığı gösterilmiştir [79]. Ancak, bu süre içinde test yapıldığında sonucu negatif geldiğinde sonraki bir tarihte test tekrarlanmalıdır. Ayrıca latent dönem bazı olgularda daha uzun sürebileceği için, deri testlerinin negatif bulunduğu durumlarda, öykü çok belirgin ise testler 1-2 ay sonra tekrarlanmalıdır.

Apidae ve vespidae venomlarının hyaluronidazlarının benzerliğinden kaynaklanan çapraz reaksiyon olabileceği unutulmamalıdır.

Deri testleri, öyküsünde arı sokması sonucu sistemik reaksiyon öyküsü bulunan kişilere yapılmalı, lokal reaksiyon gelişen olgulara uygulanmamalıdır. Yani anafilaksi gelişme riski düşük olgularda (%10'un altındaki) herhangi bir tanısal girişimin yapılması önerilmemektedir [80].

Test, söz konusu coğrafi bölgeden potansiyel olarak ilgili tüm böceklerin zehirleriyle yapılmalıdır. Çünkü hastalar tarafından sokulan arının cinsi tam olarak söylenemez. Ancak hastalar sokan arıyı net olarak biliyor veya arıyı getirebilmişse o arı cinsine yönelik deri testi yapılabilir.

Zehir alerjenlerine yönelik cilt testi nadiren sistemik alerjik reaksiyonlarla sonuçlanır ve cilde verilen zehir miktarı, tek bir sokmadan önemli ölçüde daha azdır.

İntradermal zehir testine yönelik en yaygın olarak uygulanan yaklaşım, 0,001 ila 0,01 mcg/ml arasındaki zehir konsantrasyonlarıyla başlamaktır. Test, daha sonra pozitif bir cilt testi yanıtı oluşana veya maksimum 1 mcg/ml konsantrasyona ulaşılan kadar konsantrasyonda 10 kat artışlarla 20 ila 30 dakikalık aralıklarla devam eder. 1 mcg/ml'den yüksek konsantrasyonlar tahriş edici reaksiyonlara neden olabileceğinden kullanılmamalıdır [81]. Bu sıralı yaklaşım genellikle en güvenli olarak kabul edilir ve uygulama parametreleri tarafından tavsiye edilir.

Pozitif venom cilt testleri olan hastalar için ne kabarmanın boyutu ne de hastanın tepki verdiği konsantrasyon, gelecekteki sistemik reaksiyonların ciddiyetini konusunda fikir veremez [81, 82]. Sistemik reaksiyon öyküsü olan hastaların yüzde 66 ila yüzde 90'ında zehir deri testi pozitifdir [44, 60, 83, 84]. Hastaların yaklaşık yüzde 25'i sadece 1mcg/ml konsantrasyona pozitifdir [13, 85]. Deri testi pozitifse ve sonuçlar klinik geçmişi destekliyse o zaman in vitro test gerekli değildir. Şüpheli öyküsü olan

bir hastada deri testi negatifse, in vitro test yapılmalıdır. In vitro test pozitifse, tanı doğrulanır. In vitro testler de negatifse, cilt testi 6 ila 12 hafta sonra tekrarlanmalıdır.

Kortikosteroidler, antihistaminikler ve antihistaminerjik antipsikotikler gibi ilaçların kullanımı cilt testi yanıtını baskılayabilir ve yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. Birinci nesil seçici olmayan antihistaminikler (örn., difenhidramin , klemastin ) genellikle bir ila üç gün boyunca cilt reaktivitesini baskılayarak, ikinci nesil antihistaminikler (örn., setirizin , loratadin ) cilt testlerini yedi güne kadar baskılayabilir [71, 86]. Genel bir yaklaşım, testten bir hafta önce tüm antihistaminiklerin kesilmesidir. Sistemik olarak emilebilen antihistaminikli burun spreyleri üç gün süreyle verilmemelidir [87]. Fenotiyazin gibi antiemetikler (promethazine, prochlorperazine) veya vertigo, hareket hastalığı, uykusuzlukta kullanılan (meclizine, doxylamine) antihistaminikler iki haftaya kadar cilt testlerini baskılayabilir. H2 reseptör antagonistleri (örn., famotidin, simetidin) genellikle testten en az 48 saat önce kesilir, çünkü bu ilaçlar cilt reaktivitesini azaltabilir [88]. Topikal glukokortikoidlerin bir haftadan uzun süre kullanılması, deri mast hücrelerinin sayısını lokal olarak azaltarak cildin tedavi edilen bölgelerinde hem alerjenlere hem de histamine verilen yanıtları kısmen baskılayabilir [89, 90]. Bu durumda, topikal ajanlarla tedavi edilmemiş iltihaplanmamış cilt üzerinde cilt testi yapılmalıdır. Astım tedavisi için kullanılan bir anti-IgE antikor olan omalizumab ile tedavi, cilt reaktivitesini altı aya kadar baskılayabilir [91, 92]. Trisiklik antidepresanlar, cilt reaktivitesini iki haftaya kadar bloke edebilir [93]. Buna karşılık, sitalopram, dapoksetin, esitalopram, fluoksetin, fluoksamin, paroksetin ve sertralin gibi seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) cilt testini etkilemez [94]. Topikal kalsinörin inhibitörleri ile ilgili sınırlı veriler çelişkilidir. Pimekrolimus ile deri testi üzerinde hiçbir etki bildirilmemiştir [95, 96]. Daha yüksek dozlarda metotreksat kullanımı, bazofil histamin salınımını engelleyebilir [97]. Bu ilaçlara ihtiyaç duyan hastalarda in vitro alerjene özgü IgE testi tercih edilir.

### **2.6.3. İn vitro Testler**

İn vitro testlerin deri testlerine göre sensitivitesi ve spesivitesi daha azdır. Alerjen spesifik IgE, bazofil aktivasyon testi (BAT), lökotrien C4 (LTC4) salınım testi, histamin salınım testi gibi testler kullanılmaktadır [98].

### **2.6.3.1. Alerjene Özgü IgE**

In vitro radyoalergosorbent testi (RAST) ile ölçülür [99]. Bir sokmadan sonraki ilk birkaç gün içinde, enjekte edilen alerjene spesifik IgE düşük olabilir. Zehre spIgE, genellikle bir sokmadan sonraki günler veya haftalar içinde artar. Negatif gelen hastalarda, testler birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır [83]. Deri testi pozitif olan hastalarda spIgE %15-20 oranında negatif olabilir. Deri testi negatif olan olgularda ise %5-10 arasında pozitif saptanabilir [83]

Hem bal arısı hem de yaban arısı zehirlerine yönelik tanı testlerinde çifte pozitiflik görülebilir. Gerçek çifte duyarlılığa veya iki zehrin hiyalüronidazlarının epitopları arasındaki çapraz reaktiviteye bağlı olabilir [100]. Resiprokal RAST inhibisyon testi, çapraz reaktivite ve çifte duyarlılaşma arasında ayırım yapılmasına yardımcı olur. Özellikle immunoterapi planlanan hastalarda tedavide gereksiz antijen kullanımını engellemede yardımcı olur. IgE antikor düzeyi ile hastanın duyarlılık derecesi arasında korelasyon yoktur.

### **2.6.3.2. Alerjene Spesifik IgG**

Spesifik IgG'nin seviyesi öncelikle maruziyeti yansıtır, arı tarafından sokulduktan sonra artar ve spIgE 'den daha hızlı azalır [101].

Arıcılarda arı zehrine spIgG, yıllık sokma sayısı ve arıcılıkta geçirilen yıl sayısı ile ilişkilidir [102]. VIT alanlarda alerjene spIgG 'de bir artış olur [101, 103]. Ancak bu antikorların ne konsantrasyonu ne de IgE/IgG oranı, immunoterapiye verilen klinik yanıtla yakından ilişkili değildir [104]. Hymenoptera zehir alerjisi tanısında tedaviden önce veya sonra venom spIgG'nin rutin olarak değerlendirilmesi önerilmez [104].

Serumda alerjene spIgE ve deri testleri negatif sonuç verdiğinde ek in vitro testler, immünoablottama, bazofil histamin salınım testi, bazofil aktivasyon testi ve lökotrien salınım testi gibi kullanılabilir [105, 106].

### **2.6.3.3. Bazofil aktivasyon testi:**

Bazofil aktivasyon testi (BAT) birinci basamak bir test değildir, ancak Hymenoptera zehir alerjisi (HVA) tanısındaki rolü iyi bilinmektedir. Bazofiller aktive olduklarında yüzeylerindeki CD63, CD203C gibi belirleyiciler artar. Bu belirleyicilerin flowsitometrik yöntemle ölçümü alerjinin tanınmasında güvenilir bir

yöntemdir. Yapılmış olan çalışmalarda BAT'ın duyarlılığı %83-92, özgüllüğü ise %80-100 oranında bulunmuştur [107, 108].

Mastositozlu ve arı venom alerjisi öyküsü olan ancak spIgE veya deri testi ile Hymenoptera zehrine duyarlılık kanıtı olmayan 63 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, BAT'a daha fazla duyarlılık saptamamıştır [109]. Bu, mastositoz hastalarında veya muhtemelen toplam IgE düzeyleri düşük olanlarda BAT'ın etkinliğinin azaltılabileceğini düşündürmektedir.

Arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyon yaşadığı halde testleri negatif gelmesi: Negatif alerjene spesifik IgE ve cilt testi özellikle sokma reaksiyonunu takip eden ilk birkaç hafta içinde yapıldığında dikkatle yorumlanmalıdır. Hem negatif deri testi hem de venom spesifik IgE negatif olan kişilerde nadiren anafilaksi vakaları bildirilmiştir [110]. Bu reaksiyonların patogenezi, mast hücre bozuklukları gibi IgE dışı mekanizmaları içerebilir, ancak bu mekanizma için spesifik bir kanıt yoktur [98]. Bu tür hastalar, gizli mastositoz varlığını dışlamak için başlangıç serum triptaz seviyelerine sahip olmalıdır [77, 111].

Mastositozu düşündürecek herhangi bir klinik özellik veya serum triptazda yükselme yoksa, deri testini ve in vitro testi üç ila altı ay içinde tekrarlanmalıdır. Hasta tekrar test edilmeyi beklerken, otoenjeksiyon için her zaman bir veya daha fazla doz epinefrin taşınmalı ve arı ile temastan kaçınmalıdır.

#### **2.6.4. Canlı Arı ile Provakasyon Testleri**

Canlı arı ile provakasyon testleri, anafilaktik sokma reaksiyonu öyküsü olan tedavi edilmemiş hastalarda, çoğunlukla immünoterapiye ihtiyacı olanları belirlemek ve immünoterapi kesildikten sonra sistemik reaksiyon riskinin tekrarlama riskini belirlemek için kullanılmıştır. Bireysel bir hastada gelecekteki arı sokmalarının sonucu tam olarak tahmin edilemediğinden ve tedavi edilmeyen hastalar bir sokma tehdidine karşı çok şiddetli reaksiyonlar geliştirebileceğinden, bu tür testlerin genellikle tedavi edilmeyen hastalarda tanı amaçlı olarak önerilmemektedir [112, 113].

### **2.7. Tedavi**

#### **2.7.1. Akut Lokal Reaksiyonların Tedavisi**

Hasta hızlıca değerlendirilmeli, eğer arının iğnesi vücutta kaldıysa iğne en kısa sürede çıkartılmalıdır. Yoksa kesede kalan zehir de vücuda girebilir. Sert düzgün bir

cisimle çıkartılmaya çalışılmalı cımbız pense gibi araçlar kesenin patlamasına yol açacağı için kullanılmamalıdır.

Komplike olmayan lokal reaksiyonlarda arının soktuğu yer temizlenir soğuk kompres uygulanır. Gerekli görülürse topikal kortikosteroid, NSAİD (non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar) ağrı kesiciler veya antihistaminikler kullanılabilir. İkincil bakteriyel enfeksiyon gelişenlerde antibiyotik başlanılabilir.

Geniş lokal reaksiyonlarda ekstremiteler eleve edilip, soğuk kompres uygulanır. Tek doz veya iki ila beş gün içinde hızla azaltılan 40 ila 60 mg oral prednizon, belirgin şişmeyi azaltmaya yardımcıdır. NSAİD'ler ağrıyı azaltabilir. Kaşıntı azaltmaya kadar oral antihistaminikler (örn., setirizin, günde bir kez 10 mg) ve topikal kortikosteroidler ile tedavi edilebilir. Baş boyun sokmaları ve ağız içi sokmalar semptomlar kaybolana kadar yakın takip edilmelidir. Hymenoptera sokmalarında tetanoz profilaksisine gerek yoktur. GLR öyküsü olan hastalar genellikle sonraki sokmalarda da aynı yanıtı verir [62, 114].

Geniş lokal reaksiyon sonrası sistemik alerjik reaksiyon riski, yapılan çalışmalarda yaklaşık yüzde 7 (yüzde 4 ila 10) olarak bulunmuştur [115]. Bununla birlikte, orta veya şiddetli anafilaksi gelişme riski %3'tür. Üç Avrupa ülkesinde 2019 yılında yapılan bir çalışmada geniş lokal reaksiyon olan 600 hastadan 225'inde sonradan arı tarafından sokulmuş ve bunlardan %16'sında sistemik reaksiyon gelişmiş [116] ve bu popülasyona, düşük bir zehir konsantrasyonunda (0.001 ug/L) intradermal deri testi uygulanmış ve pozitif gelmiştir. Sonuç olarak arı sokması sonrası GLR geçiren ve bir sonraki sokmada sistemik reaksiyon riski düşük olanlarda VİT önerilmemekle, birlikte yaşam kalitesi bozulan ve sık kortikosteroid kullanan hastalarda VİT önerilebilmektedir [117].

Venom immunoterapi uygulananlarda reaksiyonun şiddetini ve süresini azalttığı, dört yıllık VİT uygulama sonrası olguların %70'inde reaksiyon şiddetinde azalma olduğu bildirilmiştir [118].

### **2.7.2. Sistemik Reaksiyonların Tedavisi**

En yaygın belirti ve semptomlar kutanözdür (örneğin, ani jeneralize ürtiker, anjiyoödem, kızarma, kaşıntı). Ancak hastaların %10-20'sinde cilt bulgusu yoktur.

Semptomların hızlı ilerlemesi, solunum sıkıntısı kanıtı (örneğin, stridor, hırıltılı solunum, dispne, solunum işinde artış, geri çekilmeler, kalıcı öksürük, siyanoz), yetersiz perfüzyon belirtileri, karın ağrısı, kusma, aritmi, hipotansiyon tehlike işaretleridir.

Hasta yatar pozisyona getirilir ve alt ekstremiteleri kaldırılır. Hava yolunu güvence altına alabilmek için anjiyoödemden kaynaklanan hava yolu obstrüksiyonuna dair kanıt varsa hemen entübasyon yapılmalıdır. Gecikme durumunda tam tıkanma, entübasyon zorluğu olabilir, krikotirotomi ihtiyacı doğabilir.

Zehre bağlı anafilaksinin akut yönetimi, diğer nedenlerden kaynaklanan anafilaksinin tedavisine benzerdir ve seçilecek ilk ilaç uyluğun anterolateraline intramüsküler uygulanan epinefrindir. Epinefrin periferik vazokonstriksiyon yapması, vasküler geçirgenliği azaltması, kalp üzerine pozitif inotropik ve kronotropik etkilerin bulunması, bronkodilatasyon yapması, koroner kan akımını artırması ve efektör hücrelerden mediatör salınımını azaltması nedeniyle anafilakside ilk tercih edilmesi gereken ilaç olmalıdır [119]. Epinefrinin subkutan yol yerine intramuskuler (IM) yolla verilmesi daha hızlı ve daha yüksek serum konsantrasyonu sağlar. Bu nedenle uluslararası kılavuzlarda intramuskuler yol tercih edilmektedir [119].

Epinefrinin anafilaksi anında mutlak kontraendikasyonu yoktur. Genel kutanöz reaksiyonların daha yaygın olduğu ve öngörülebilir şekilde anafilaksiye ilerlemeyen 16 yaşın altındaki çocuklarda, yaygın ürtiker için epinefrin tedavisi verilmesine gerek yoktur. Bununla birlikte, çocukta kutanöz reaksiyon dışında semptomlar varsa veya geçmişte sokmaya bağlı anafilaksi öyküsü varsa, gecikmeden epinefrin verilmelidir. Ancak yaygın ürtikeri olan erişkinlerde epinefrin uygulanabilir, çünkü erişkinlerde semptomlar çocuklara göre daha şiddetli olabilir. Hastanın geçmişinde ürtikerle sınırlı başka reaksiyon öyküsü varsa epinefrin kullanımı gerekli olmayabilir.

Epinefrin (1 mg/ml preparat), 0,01 mg/kg (max. 0,3 mg) orta-dış uylukta intramüsküler olarak enjekte edilmelidir. Büyük çocuklar için (>50 kg), maksimum doz başına 0,5 mg'dır. Yanıt yoksa veya yanıt yetersizse enjeksiyon 5 ila 15 dakika sonra (veya daha sık) tekrarlanabilir. Epinefrin hemen IM enjekte edilirse, hastalar bir, iki veya en fazla üç enjeksiyona yanıt verir. Zayıf perfüzyon belirtileri varsa veya

semptomlar epinefrin enjeksiyonlarına yanıt vermiyorsa, epinefrin IV infüzyon şeklinde gönderilmelidir.

Epinefrine yanıt alınamayan hipotansiyonu olan beta bloker kullanan hastalarda glukagon kullanılabilir [11]. Glukagon beta reseptörlerinden bağımsız olarak adenilat siklazı aktive ederek hipotansiyonun ve bronkospazmın düzelmesine yardımcı olmaktadır [120]. Gerektiğinde yüz maskesi ile 8 ila 10 L/dakika veya %100'e kadar oksijen verilebilir.

Zayıf perfüzyonu olan hastalarda 20 ml/kg'lık bolus hızlı infüzyonla tedavi edilir. Gerekirse sıvı bolusları (20 ml/kg) yeniden tekrarlanabilir. Ciddi intravasküler (IV) hacim kaybıyla birlikte büyük sıvı kaymaları meydana gelebilir. İdrar çıkışı yakından izlenmelidir.

Intramusküler epinefrine dirençli bronkospazm için, nebulizatör yoluyla inhale edilen 3 ml salin içinde 0,15mg/kg'dan albuterol (minimum doz: 2,5 mg) verilip gerekirse tekrarlanabilir.

H1 antihistaminikler, Difenhidramin 1 mg/kg (en fazla 40 mg IV, 5 dakika boyunca) veya setirizin (6 ay ila 5 yaş arası çocuklar 2,5 mg IV, 6 ila 11 yaş arası çocuklar 5 veya 10 mg IV) en az 2 dk süreyle verilebilir. H2 antihistaminikler, Famotidin 0,25 mg/kg (en fazla 20 mg) IV, en az 2 dakika süreyle verilebilir. Metilprednizolon 1 mg/kg (maks 125 mg) IV verilebilir.

Dirençli semptomların tedavisi:

Intramusküler epinefrin ve intravenöz saline yanıt alınamayan hastalarda, etkili olacak şekilde titre edilerek 0.1 ila 1 mcg/kg/dakika hızında sürekli epinefrin infüzyonu verilir.

Hastalar kan basıncını korumak için büyük miktarlarda IV kristalloide ihtiyaç duyabilir. Bazı hastalarda (epinefrine ek olarak) ikinci bir vazopressör gerekebilir. Tüm vazopressörler, kan basıncına ve kardiyak fonksiyona göre sürekli olarak titre edilen dozlarla ve nabız oksimetresi ile oksijenasyon izlenerek infüzyon pompasıyla verilmelidir.

Tüm anafilaksi geçiren hastalar bifazik reaksiyon riskinden dolayı belli bir süre izlenmelidir. Bu da ilk dört saate denk gelir. Ancak bu zaman solunum sistemi bulgusu

olanlarda en az 6-8 saat iken, eşlik eden astım varlığında izlem süresi 24 saate kadar uzatılabilir. Dolaşım bozukluğu ve şok gelişen, sağlık merkezlerine uzak yerlerde yaşayanlarda ise en az 24 saat izlem süresi olmalıdır [120, 121].

Hastalar taburcu edilmeden önce arı alerjisi, korunma ve tedavi yöntemleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastaya epinefrin otoenjektörü (en az iki doz epinefrin sağlayan) reçete edilmeli kullanımı ayrıntılı bir şekilde tecrübeli klinisyenler tarafından anlatılmalıdır. Bu eğitimler aile üyeleri, bakıcılar, öğretmenler, arkadaşlar ve iş arkadaşları dahil olmak üzere kişiyle önemli zaman geçiren herkese verilmelidir. Acil bir durumda başkaları tarafından kolayca bulunabilecek bir yerde tutulmalı, otomatik enjektörün nerede saklandığı konusunda aile ve arkadaşlar bilgilendirilmelidir. Otomatik enjektörün süresinin dolmadığından emin olmak da önemlidir, ancak alternatifi yoksa süresi dolmuş bir otomatik enjektör kullanılabilir. Hastalar ve yakınları en kısa sürede 112 arayıp en yakın sağlık kuruluşuna başvurmalıdır.

Hymenoptera sokması (herhangi bir şiddette) sonrasında sistemik bir alerjik reaksiyona sahip olduğundan şüphelenilen hastalar, VIT için aday olup olmadıklarını belirlemek için bir alerjist/immünologa sevk edilmelidir [53]. VIT, tekrarlayan yaşamı tehdit eden reaksiyon riskini yüzde 30 ila 60'tan yüzde 5'in altına düşürür ve zehir alerjisi için kesin tedavidir [65].

## **2.8. Arı Sokmalarından Korunma**

Tedavide temel prensip koruma önlemlerinin uygulanması ve arı ile temastan kaçınılmasıdır. Piknik alanları gibi yeşil alanlarda dikkatli olmalı ve çıplak ayakla dolaşılmamalı, açık alanlarda yemek yememeli, piknik yapmaktan uzak durulmalıdır.

Açık yerlerde çalışırken uzun kollu gömlek ve pantolonlar tercih edilmeli, çiçekli ve renkli kıyafetlerden uzak durulmalı, bol koyu renkli kıyafetler giyilmelidir. Arıların dikkatini çekecek parfüm, saç spreyi ve kokulu kozmetikler kullanılmamalı, terli dolaşılmamalıdır. Çöp kutuları ve çöp yığınları eşek arılarını çektiği için çöpler açıkta bırakılmamalıdır. Arı kovanlarından uzak durulmalı ve arı ile karşılaşıldığında sakın olunmalı arıyı rahatsız edici davranışlardan kaçınılmalıdır.

Mümkünse olgular  $\beta$ -bloker ilaç, ACE inhibitörleri, anjiyotensin II reseptör blokerleri, monoaminoksidaz inhibitörleri ve bazı trisiklik antidepresan grubu ilaçları kullanmamalıdır.

## **2.9. Venom İmmünoterapi**

Venom immünoterapi alerjen dozunun düşük konsantrasyondan başlayarak giderek artan dozda belli aralıklarla verilmesi ile oluşturulan tolerans durumudur. Hymenoptera zehrine bağlı SAR'ı olan hastaların tedavisinde oldukça etkilidir. Genel olarak VIT, bir böcek sokmasına karşı ciddi bir SAR'a sahip olma şansını yüzde 90 oranında azaltır [122]. Spesifik olarak, vespid (yani sarı ceket, eşek arısı ve yaban arısı) zehrine alerjisi olan hastaların yüzde 95'inden fazlası ve bal arısı zehrine alerjisi olanların yüzde 80 ila 90'ı VIT alırken yeniden sokulursa herhangi bir sistemik alerjik semptom göstermezler. Biraz reaksiyon gösterenler de genellikle sadece hafif semptomlarla atlatırlar [85, 123]. VIT'in epinefrine erişim ve Hymenoptera'dan kaçınma ile elde edilenin ötesinde, sağlıkla ilgili yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirdiği de gösterilmiştir [122, 124, 125]. Çoğu hastada, idame dozlarına ulaşıktan sonraki bir hafta içinde, tekrarlayan anafilaktik reaksiyonlardan korunma sağlandığı görülmektedir [126]. VIT, tekrarlayan sistemik reaksiyon riskini azaltmanın yanı sıra, anksiyeteyi azaltarak, hastaların dış mekân aktivitelerine istedikleri gibi katılmalarına izin verir ve yaşam kalitesini artırır [125, 127].

### **2.9.1. Venom İmmünoterapinin Etki Mekanizması**

Başlangıçta subkutan (SC) VIT uygulanması, serum spIgE seviyelerinde erken dönemde artışlara neden olur ama sonrasında zamanla azalır. [104, 128]. VIT ayrıca, bloke edici antikorlar olan alerjene özgü IgA, IgG1 ve IgG4 antikorlarındaki artışlarla da ilişkilidir [104, 129]. Aeroalerjenlerle yapılan çalışmalar, bloke edici antikorların serum konsantrasyonlarında, zaman ve doza bağlı olarak yüz kata kadar önemli artışlar göstermiştir [130, 131]. Bloke edici antikorların üretimi, (özellikle IgG4 tipi) alerjen için spIgE ile rekabet eder ve alerjen spIgE etkileşimini önler. Alerjen spIgE etkileşimlerinin blokajı, bazofiller ve mast hücreleri üzerindeki yüksek afiniteli IgE reseptörlerinin (FceRI) çapraz bağlanmasını önler, bu da bu hücrelerin degranülasyonunu engeller ve anafilaksi gelişimi önlenir [132, 133]. Regülatuar T (Treg) hücreleri tarafından üretilen başlıca sitokinlerden biri olan interlökin 10 (IL-10), VIT sırasında sadece alerjene özgü T efektör hücrelerin baskılanmasında yer

almakla kalmaz, aynı zamanda toplam IgE ve spesifik IgE üretimini de engellerken, IgG4 seviyelerini arttırır [134, 135]. Alerjik olmayan arıcılarda, IgG4 serum konsantrasyonları, serum spIgE seviyelerinden yaklaşık bin kat daha yüksektir. Serum IgG4 konsantrasyonları, yıllık sokma sayısı ve arıcılıkta geçirilen süre ile yakından ilişkilidir [13, 136].

Venom immunoterapi venoma spesifik T yardımcı 2 (Th2) yanıtını baskılayarak Th2 tipi yanıtın T yardımcı 1 (Th1) tipine kaymasına neden olur. Th1 yanıtından sonra interferon (IFN) gama, Th2 yanıtından sonra IL-4 ve IL-5 ortaya çıkar. Bu değişen yanıt IgE sentezinin baskılanmasına uzun vadede toleransa neden olur.

Efektör hücreler üzerinde görülen ilk etki mekanizması mast hücre ve bazofili duyarsızlaştırmadır [6]. VIT sırasında bu hücrelerin sayısı azalır ve ayrıca sitokin salınımı için eşikleri zamanla artar. Tedavinin başlangıcındaki acele VIT sırasında, periferik kan bazofil sayılarında ve ayrıca IL-4 ve IL-13 gibi bazofil türevli sitokinlerin üretimi ve salınımında bir azalma olur [137]. Mast hücre yükü ve mast hücre fonksiyonunun bir belirteci olan bazal serum triptaz düzeyi, VIT sırasında zamanla azalır [138]. Bazofil yüzey antijenlerinde gözlenen baskılanmaya ek olarak, VIT'li hastalarda klinik reaktivitelerine bağlı olarak, sokmaya karşı koymayı takiben bazofillerden salınan histamin miktarı da azalmıştır [139].

### **2.9.2. Venom Spesifik İmmunoterapi Endikasyonları ve Hasta Seçimi**

Hayatı tehdit etmeyen, yaygın, kutanöz reaksiyon (ürtiker, anjioödem, eritem, kaşıntı) olan hastalarda DPT ve/veya spIgE pozitif olsa bile VIT önerilmez. Sistemik, yaşamı tehdit eden kutanöz semptomları, solunum semptomları (laringeal ödem veya bronkospazm...) veya kardiyovasküler semptomları (hipotansiyon, şok...) olanlarda DPT ve/veya spIgE pozitif ise VIT endikedir. İkna edici bir anafilaksi öyküsü olan ancak DPT ve/veya spIgE testleri negatif olan bir hasta, aslında gelecekteki anafilaktik reaksiyonlar için risk altında olduğu için ileri değerlendirme yapılmalı ona göre VIT konusunda karar verilmelidir.

Hymenoptera sokmasına orta veya şiddetli anafilaktik reaksiyonları olan çocuklar, VIT ile tedavi edilmezlerse yetişkinlik döneminde anafilaktik reaksiyon riskinde artışa sahiptir. Riskin yaklaşık yüzde 30 olduğu tahmin edilmektedir [140]. Bu nedenle bu çocuklara VIT tedavisi uygulanmalıdır. Ciltle sınırlı reaksiyonları olan

çocukların, VIT uygulanmasa bile, sonraki sokmalara karşı anafilaktik reaksiyon geliştirme riski düşüktür [140]. Bu nedenle kutanöz sistemik reaksiyonları olan çocuklarda VIT etkili olsa da gerekli değildir. DPT pozitif olan kutanöz semptomları olan 242 çocuk (2 ila 16 yaş) ile yapılan çalışmada 68 çocuğa VIT uygulanmış. Dört yıllık gözlem sonrasında, VIT alan çocuklarda yüzde 1,2, tedavi edilmeyen gruptaki çocuklarda yüzde 9,2'si sistemik semptomlarla sonuçlanmış, ancak sokmaların hiçbiri daha önceki sokmalardan farklı şiddetli semptomlara neden olmamıştır [21].

Geçmişte sokmalara karşı anafilaktik reaksiyonları olan ve deri testleri pozitif olan yetişkinlerin, gelecekteki bir sokmaya benzer bir reaksiyon gösterme şansı yüzde 30 ila yüzde 60'tır [65, 123, 141]. Bir sokmaya karşı orta veya şiddetli sistemik alerjik reaksiyonu olan (yani solunum veya hemodinamik bozulmayan) ve DPT ve/veya spIgE pozitif olan hastalara VIT önerilir.

Deriyle sınırlı sistemik reaksiyonları olan yetişkinler için daha önceki çalışmalarda VIT uygulanmalı diye savunulsa da yeni yapılan çalışmalarda artık gerek görülmemektedir [53]. Önerilerdeki bu değişikliğe rağmen, kutanöz sistemik reaksiyonları olan yetişkinlerde bireyin anafilaktik reaksiyonun sonucunu etkileyebilecek altta yatan tıbbi durumları veya ilaçları, sık sık kaçınılmaz olarak Hymenoptera'ya maruz kalması veya bozulmuş yaşam kalitesi varsa, VIT ile devam etmek uygundur. Daha önce de VIT başlanılmış bu hastalarda da VIT'ye yanıt ve hastanın tercihlerine göre VIT kesilebilir.

Meslekleri nedeniyle açık havada (örn: peyzajcılar) veya Hymenoptera ile doğrudan temasta (örn: arıcılar ve aile üyeleri) [28] olan hastalar, acil sağlık hizmetlerinden uzakta yaşayanlar ve böcek sokmalarından ölümlerin daha sık olduğu yaşlı bireyler [142] VIT için ayrıca değerlendirilmelidir.

Hamilelik sırasında, VIT başlatılmaz ancak hamile kaldıklarında zaten VIT alan kadınlar tedaviye devam edebilir. Yapılan bir çalışmada toplam 22 gebelik geçiren 15 kadında 19 normal bebek, 1 bebek 1 birinci trimestirde, 1 bebek plasenta previaya sekonder düşük ve bir bebekte de nedeni bilinmeyen çoklu konjenital anomali ile doğdu [143]. Yapılan bu çalışmada gebelik komplikasyon oranı, genel popülasyondaki gebelikte beklenenle aynı çıkmıştır.

2018 EAACI (Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi) kılavuzuna göre, VIT sırasında hem beta-bloker hem de ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörü tedavisine devam edilebileceğini, ancak hastanın olası riskler hakkında bilgilendirilmesi gerektiğini belirtmiştir [6]. Ancak hastalar alternatif bir ilaç kullanabilecekse ilaç değiştirilmelidir.

Mastositozlu hastalarda, anafilaksi daha sık görülür ve yaşamı tehdit etme olasılığı daha yüksektir. VIT bu grupta etkilidir ve çoğu hasta için faydaların risklerden daha ağır basması nedeniyle yeterince güvenli olduğu düşünülmektedir [144, 145]. Bununla birlikte, immünoterapi enjeksiyonlarına karşı sistemik reaksiyonlar daha yaygındır ve bazen kontrol için omalizumab ile ön tedaviyi gerektirir [141]. Ek olarak, ACE inhibitörleri veya beta blokerlerin birlikte kullanımını değerlendirilmeli ve mümkünse kesilmelidir [53].

### **2.9.3. Venom Spesifik İmmunoterapinin Yan Etkileri**

Venom immünoterapi çoğu hasta tarafından iyi tolere edilir. VIT'nin en önemli yan etkisi, zehir enjeksiyonlarına karşı gelişen sistemik alerjik reaksiyonlardır. Uygulama yerinde lokal reaksiyonlar çok daha yaygındır, ancak bunlar tehlikeli değildir.

Venom immünoterapiye (geleneksel protokolle tedavi edilenlerde) bağlı gelişen sistemik reaksiyonlar hastaların yaklaşık yüzde 3 ila 12'sinde sistemik reaksiyon gelişmiştir. Bu reaksiyonların çoğu hafif ve kolayca tedavi edilebilir [146, 147]. Diğer uygulanan protokollerde de bu oran benzerdir [148]. Bal arısı VIT alan hastalar ve bazal triptaz ölçümleri yüksek olanlarda yan etki görülmesi açısından daha büyük risk altındadırlar [149].

Venom immünoterapiye karşı sistemik reaksiyonların çoğu, tedavinin doz yükseltme aşamasında meydana gelir. Bu nedenle idame dozuna ulaşılan kadar VIT bir alerjistin olduğu yerde verilmelidir.

Yan etkiler görülen hastalarda daha önce bakılmadıysa serum total triptaz ölçülmelidir. Triptaz sürekli yükselirse ve hastanın altta yatan bir mast hücre bozukluğu olduğu bulunursa hasta sokmalara karşı şiddetli reaksiyonlar açısından yüksek risk altında olduğundan VIT'ye devam edilmelidir. Bu durumda, VIT öncesinde omalizumab (yani anti-IgE tedavisi) verilerek, hastanın VIT'yi tolere

etmesine yardımcı olunabilir. Triptazı yüksek çıkmayan hastalarda tedavi dozu yarıya düşürülür ve reaksiyon gözlenmezse idame doza ulaşana kadar haftalık arttırılabilir.

Henüz tam idame dozuna ulaşmamış bir hastada VİT'ye karşı tekrarlayan sistemik reaksiyonlar meydana geldiğinde, hastanın tam idame dozunu tolere etmesini sağlanmalıdır. Bu, genellikle, bir veya daha fazla omalizumab dozu (yani, anti-IgE tedavisi) uygulanarak ve ardından doz artırımına devam edilerek başarılabilir [150, 151].

Venom immunoterapiden sonra büyük lokal reaksiyonları olan hastalarda uygulamadan sonra soğuk kompres uygulanabilir, öncesinde antihistaminik verilir, doz her iki kola bölünüp idame doza geçince tek kola uygulanabilir. Tedaviden birkaç saat önce 10mg montelukast ile premedikasyon yapılabilir [152]

Bal arısı venomu, kadın cinsi ve doz arttırma döneminin sistemik reaksiyonlar için risk faktörü olduğu gösterilmişken, cilt testlerinde görülen reaksiyonun büyüklüğü ve spesifik IgE düzeyi ile VİT sırasında görülen reaksiyonlar arasında bir ilişki gösterilememiştir [153].

Hızlı doz artışının yapıldığı protokollerde SAR gelişim riski konvansiyonel yöntemle göre yüksektir. VİT sırasında yan etki ultra-acele protokolde: %11,4, acele protokolde %7,2, konvansiyonel protokolde %4,3 oranında bulunmuş [149]. Başka bir çalışmada VİT sırasında yan etki acele/ultra acele protokolde %24, konvansiyonel yöntemde %12 bulunmuştur [153].

Acele protokoller de daha sık yan etki görüldüğü belirtilmesine rağmen yapılmış olan başka çalışmalarda ise uygulanan protokoller arasında yan etki ve etkinlik açısından fark olmadığı bildirilmiştir [13].

#### **2.9.4. Venom Spesifik İmmunoterapinin Tedavi Protokolleri ve Dozu**

Venom immunoterapi 0,001 ile 0,05 mcg zehir arasında bir dozla başlatılır. Bununla birlikte, 1 mcg'lik daha yüksek bir başlangıç dozu da iyi tolere edilir [154]. Devamlılığında arttırılarak idame dozuna geçilir. Zehir başına 100 mcg'lik bir idame dozu hem yetişkinler hem de çocuklarda kullanılabilir.

Yapılan prospektif bir çalışmada, 50 mcg ile tedavi edilen hastalardaki sonuçları 100 mcg ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırılmış ve daha düşük doz alanlarda

sistemik reaksiyonlardan korunma oranı yüzde 79 iken daha yüksek doz alanlarda yüzde 96 ila 100 bulunmuştur [155]. Bu nedenle yetişkinler için 100 mcg idame dozu önerilir. Koruma sağlamak için bazen enjeksiyon başına 100 mcg'den daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilir. Daha düşük zehir dozları çocuklarda yeterli koruma sağlayabilir. Bir çalışmada, çocukların VIT'ye karşı daha kuvvetli bir IgG yanıtı ürettiğini (yetişkinlerin yaklaşık iki katı) bulunmuş ve VIT dozunun yarısının bu yaş grubunda koruyucu olabileceğini düşündürmüştür [156, 157]. Geriye dönük bir çalışma, 50 mcg bal arısı zehrinin çocukların yüzde 94'ünde tekrarlayan sistemik reaksiyonlardan koruduğunu bulmuştur [158]. Çocuklarda 50 mcg idame dozu etkili olabilir. Ancak çoğu yer yetişkinlerin yanı sıra çocuklar için de 100 mcg'lik bir doz kullanmayı tercih etmektedir.

Protokol seçimi, hastanın tedavi ihtiyacının aciliyetine, uygunluğuna ve klinisyenin belirli protokollerle ilgili deneyimine ve rahatlığına bağlıdır. Geleneksel protokoller haftada bir ila üç enjeksiyon içerir ve iki ila dört ayda idame dozlarına ulaşır. Geleneksel protokoller Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hızlandırılmış protokoller, "acele" ve "ultra-acele" programları içerir. Hızlandırılmış protokoller bazı Avrupa merkezlerinde ve Amerika Birleşik Devletleri askeri hastanelerinde popülerdir ve şiddetli bir ilk reaksiyona maruz kalan tekrarlayan sokma riski çok yüksek olan (örneğin bir arıcı) hasta için klinik korumanın hızlı bir şekilde sağlanması gibi belirli avantajlar sunar. Acele programları ayrıca daha az ziyaret gerektirir, bu da bir tıbbi tesisin yakınında yaşamayan hastalar için yararlıdır. İdame dozuna bir veya iki gün içinde ulaşılan ultra acele protokoller, artmış sistemik reaksiyon riski taşıyabilir ve genellikle hastane ortamında gerçekleştirilir.

#### **2.9.5. Venom Spesifik İmmunoterapinin Tedavi Süresi**

Amerikan Alerji, Astım ve İmmunoloji Akademisi (AAAAI) ve Avrupa Alerji ve Klinik İmmunoloji Akademisi EAACI) kılavuzlarına göre, VIT'nin en az üç ila beş yıl devam ettirilmesini önermektedir, çünkü bu süreden sonra VIT'yi bırakan hastalar daha kısa sürede tedaviyi bırakanlara göre tekrarlayan SAR'dan daha iyi korunmaktadır [6, 53].

Retrospektif yapılan bir çalışmada, ortalama 14 ay VIT alan 82 hastada sokmalara karşı tekrarlayan SAR'ları değerlendirdi. Takip eden üç ila dört yıl içinde,

yeniden sokulanların yüzde 22'sinde SAR bulunurken, VIT'de kalan hastaların yüzde 1 ila 3'ünde sistemik alerjik reaksiyon gerçekleşmiştir. Bu çalışmada da görülmüştür ki, bir yıllık VIT alan hastaların yaklaşık dörtte biri hala sistemik reaksiyon riski altındadır [154].

5 yıl ve üzeri tedavi alan hastalarda yapılan çalışmalarda, yüzde 90 ila 100 arasında koruma oranları göstermektedir [25, 155, 156, 159].

Bir çalışmada, VIT'yi durdurduktan sonra SAR geliştiren hastaların yüzdesi, 50 ay ve üzerinde VIT alanlarda yüzde 5,3, 49 ay ve altında tedavi görenlerde ise yüzde 18'di [155].

Özetle, hastaların büyük çoğunluğu, beş yıl veya daha fazla VIT aldıkları takdirde korunmuştur. Bununla birlikte, bazı hastalar süresiz tedavi gerektirebilir.

Yetişkinlerin, VIT'yi bıraktıktan sonra çocuklara göre tekrarlayan SAR riski daha yüksektir [157, 158]. VIT'yi bıraktıktan 7 yıl içinde sokulan yetişkinlerin yüzde 13'ünde çocukların yüzde 8'inde SAR rapor edilmiştir [155].

Venom immunoterapi sırasında ve sonrasında bal arısı zehrine alerjisi olan hastalar daha yüksek risk altındadır [155, 158]. Üç ila beş yıl veya daha uzun süreli bir VIT çalışmasında, bal arısı zehrine alerjisi olan 120 hastada nüks oranı yüzde 16 iken yaban arı zehrine alerjisi olan 80 hastada yüzde 8'dir [155]. Bu farklılığın nedenleri tam olarak aydınlatılmamıştır [113, 160].

Venom immunoterapi enjeksiyonlarına karşı alerjik reaksiyonlar geliştiren hastalar, VIT'i kestikten sonra arı sokmalarına karşı sistemik reaksiyon için daha yüksek risk altındadır [158].

Venom immünoterpi sırasında tekrarlayan SAR'ları olan hastalar, daha önce yapılmadıysa, serum triptaz düzeyi ile mast hücre bozuklukları açısından değerlendirilmelidir. Ek olarak, bu tür bireylerde koruma sağlamak için daha yüksek bir idame zehir dozu tavsiye edilebilir [161].

Yükselmiş bazal serum triptaz ve mast hücre bozuklukları olan arı venom alerjisi olan hastalar VIT ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir ve tedavi kesilirse tekrarlayan SAR'lar için yüksek risk altındadırlar. Ürtikerya pigmentoza ve arı venom alerjisi olan iki kadın hasta, VIT'yi bıraktıktan üç ve dokuz yıl sonra arı sokmasında hayatını

kaybetmiştir [75]. Bu tür raporlara dayanarak, mastositoz ve Hymenoptera zehir alerjisi olan hastaların ömür boyu VIT alması tavsiye edilmiştir [162]. Bu hastalar ayrıca tedaviye rağmen yüksek risk altında olduklarını için her zaman en az bir epinefrin otoenjektörü taşımalıdır [64].

Bir sokmaya karşı orta şiddette başlangıç SAR olan ve süresiz tedavi için endikasyonu olmayan bir hasta, beş yıllık tedaviyi tamamladıysa ve VIT enjeksiyonlarına veya tekrarlayan bir arı sokmasına karşı sistemik reaksiyon göstermediyse VIT sonlandırılabilir.

Basit durumlarda üç ila beş yıl sonra VIT'yi bırakmadan önce tekrar tanı testi gerekli değildir, ancak durdurma kararı net olmadığında yardımcı olabilir [53]. Kesilmeden önce cilt testi yapılmasına ve zehre özgü immünoglobulin E (IgE) antikörlerinin ölçülmesine karar verilirse, sonuçlar tedavi öncesi sonuçlarla karşılaştırılmalıdır. Test tekrarlanırsa, sonuçların karşılaştırılabilmesi için tanı için kullanılan aynı türde testlerin (cilt testi, in vitro test veya her ikisi) tekrar edilmesi mantıklıdır.

Bir hasta bir VIT kürünü tamamladıktan sonra, riskleri zamanla biraz artabilir. Bu, tekrar tekrar sokulan hastalarda daha olası görünmektedir. Bu nedenle, hastalar VIT'yi durdurduktan sonra sokulmaktan kaçınmak için çabalarına devam etmelidir. VIT durdurulduktan sonra tekrar tekrar sokulan hastalar, nadiren sokulanlara kıyasla tekrarlayan SAR geçirme riski daha yüksektir [25, 163].

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 2013-2021 yılları arasında Samsun Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMÜ) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Polikliniğine arı sokması sonucu alerjik reaksiyon gelişmesi nedeniyle başvuran, 77 hastadan immunoterapi alan 43 hasta alındı. VİT'yi kabul etmeyen, lokal reaksiyonu olan sistemik reaksiyon geçirmeyen veya DPT, spIgE negatif gelen hastalar çalışmaya alınmadı. Olguların arı sokması ile ilgili ayrıntılı öykülerine poliklinik dosyaları taranarak ulaşıldı. Bilgilerinde eksiklik bulunanlar polikliniğe çağırıldı ya da telefonla ulaşılarak bilgileri tamamlandı. Olguların poliklinik dosyaları retrospektif olarak tarandı. Olguların Çocuk İmmünoloji ve Alerji polikliniğine başvurmadan önceki öyküleri, VIT alırken ve sonrasındaki verileri kaydedildi.

Hastaların özgeçmiş (atopik hastalık öyküsü) ve soygeçmişleri, ailede arıcılıkla ilgilenip ilgilenilmediği, sokan arı cinsi, arının soktuğu yer, arıların hangi ayda soktuğu, soktukten sonra ne gibi reaksiyonlar meydana geldiği, bu reaksiyonlara tedavi uygulanıp uygulanmadığı sorgulandı. Sonrasında hastaların immünoloji ve alerji kliniğine ulaştıktan sonraki verileri kaydedildi. Arı alerjisi için yapılan testler, testler ile klinik arasındaki ilişkiler araştırıldı. VİT başlandıktan sonra görülen yan etkiler, arı ile temas öyküleri, arı ile temas varsa sokan arı cinsi, geçirdiği reaksiyon türü not edildi. Hastaların adrenalin otoenjektör taşıma ve kullanma öyküleri kaydedildi. 24 saatten uzun süren, çapı 10 cm'yi geçen maksimum 7 gün süren şişlikler GLR olarak sokmanın dışında herhangi bir vücut bölgesinde oluşan reaksiyonlar ise SAR olarak değerlendirildi. Lokal reaksiyonlar çalışma kapsamında bırakıldı. Sistemik reaksiyonu olan hastalarda reaksiyon şiddetini belirlemek için Mueller sınıflaması kullanıldı (tablo-2.3).

Tanı için deri testi ve venom spesifik IgE antikor konsantrasyonları (RAST: Radioallergosorbent test) bakıldı. Veri analizleri *Vespula vulgaris* ve *Apis mellifera* olarak iki grup içinde toplandı. DPT hastalara OMÜ Çocuk İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalında uygulandı. Deri testleri için standart saflaştırılmış *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venom antijen ekstraktları kullanıldı (ALK –Abello®). Pozitif kontrol olarak histamin (10mg/ml), negatif kontrol olarak da serum fizyolojik kullanıldı. Deri testi ön kolun fleksör yüzüne alkol ile cilt temizliği yapıldıktan sonra, test materyalleri damlatılarak lanset yardımıyla, cilt epidermis tabakası delinip standart tekniklere

uygun bir şekilde yapıldı. DPT için 10,100 ve 300 µg/ml'lik konsantrasyonlardaki test materyalleri kullanıldı. Uygulamadan 15 dakika sonra eritem ve endurasyon değerlendirildi. DPT için negatif kontrolden daha büyük 3 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edildi.

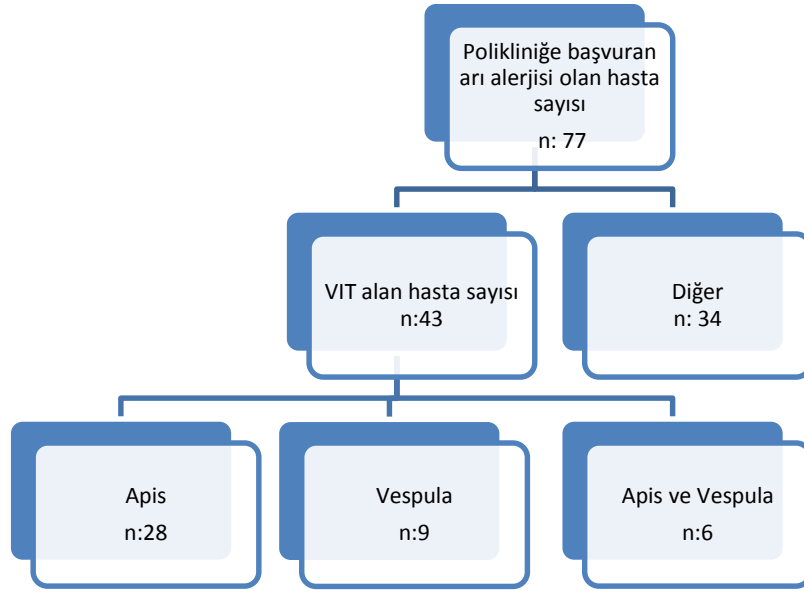
Venom immunoterapi arı sokması sonrası lokal reaksiyonu gelişen, şüpheli öykü olan, tanı testleri negatif bulunan hastalara önerilmedi. Arı sokması sonrası sistemik alerjik reaksiyon öyküsü olan ve cilt testi ve/veya venomla spesifik IgE antikorları pozitif saptanan olgulara VIT önerildi. Kabul edenlere başlandı. VIT başlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. VIT alerjik reaksiyon riski yönünden anında müdahale edebilecek ekipmanın hazır olduğu kliniğimizde uygulandı. Konvansiyonel VIT'de enjeksiyonlar iki ay boyunca haftada bir doz arttırılarak devam edildi ve ikinci ayın sonunda idameye geçildi. Tüm olgulara idame doza ulaşıldıktan sonra ayda bir 100.000 SQ/ml den 0,8 ml olacak şekilde devam edildi.

Hastaların veri analizi için istatistiksel SPSS for windows 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) paket programı kullanıldı. İlk olarak veri setine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verildi. Daha sonra nitel değişkenler arasında ilişkiyi belirlemek için Ki-Kare testleri kullanıldı.

Çalışma öncesi üniversitemiz yerel etik kurulundan izin alındı (Numara/ Tarih: 2022000001-1 /04.03.2022)

#### 4. BULGULAR

Öndokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları İmmünoloji ve Alerji Bilim Dalı Polikliniğine 2013- 2021 tarihleri arasında başvuran arı venom alerjisi tanısı konulan 77 hastadan 43'üne immunoterapi başlandı (Şekil-4.1) Bu hastaların 34'ü (%79,1) erkek 9'u (%20,9) kadındı (Tablo 6).



Şekil 4.1. Polikliniğe arı alerjisi nedeniyle başvuran hastaların dağılımı

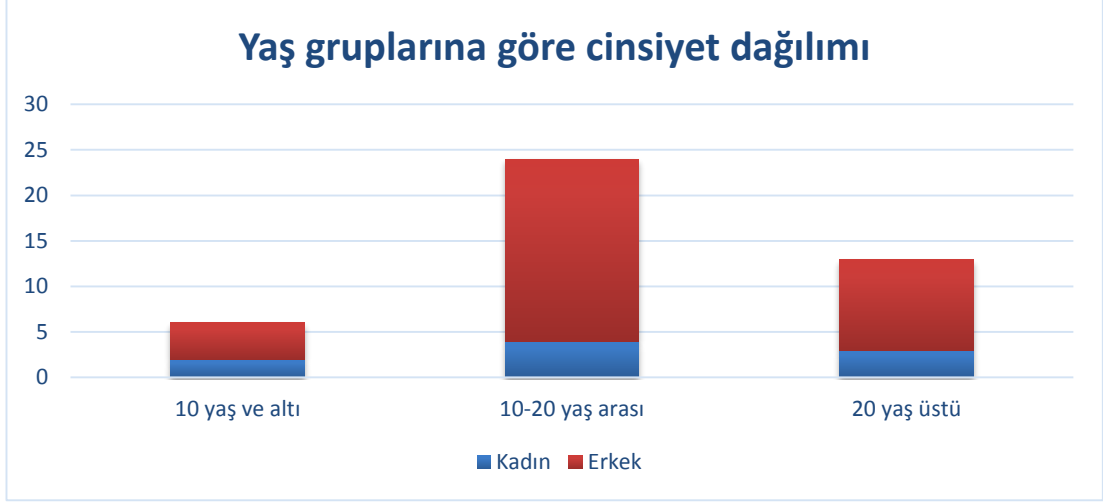
Tablo 4.1. Katılımcıların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
Erkek	34	79,1
Kadın	9	20,9
Toplam	43	100,0

Yaş dağılımlarına bakıldığında 6 hasta (%14) 10 yaş ve altında, 24 hasta (%55,8) 10-20 yaş arasında 13 hastada 20 yaş ve üzerinde olduğu görüldü (min:5,08 yaş, max:56yaş, median:17,75) (Tablo-4.2).

Tablo 4.2. Katılımcıların yaş dağılımı

Yaş	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
10 yaş ve altı	6	14,0
10-20 yaş arası	24	55,8
20 yaş ve üzeri	13	30,2
Toplam	43	100,0



Grafik 4.1. Yaş gruplarına göre kadın erkek dağılımı

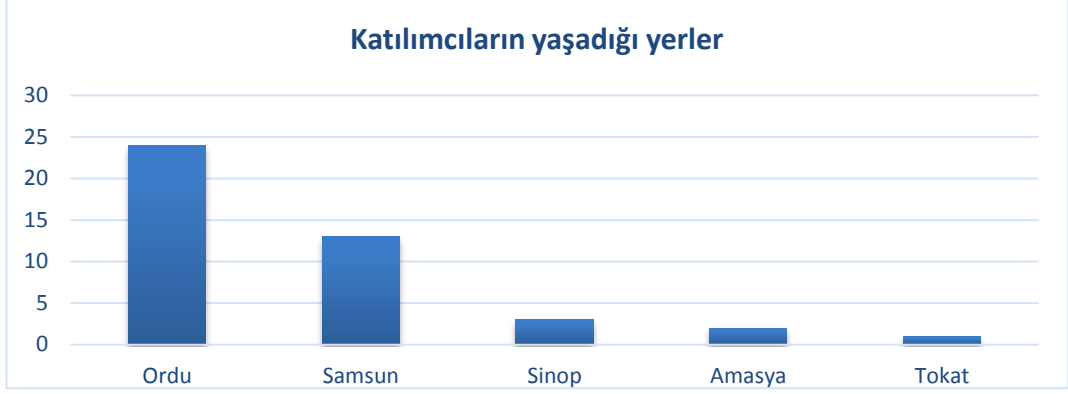
Tablo 4.3. Yaş gruplarına göre kadın erkek oranının karşılaştırılması

		Cinsiyet		P-değeri
		Erkek	Kadın	
Yaş	10 yaş ve altı	4 %66,7	2 %33,3	0,671
	10-20 yaş arası	20 %83,3	4 %16,7	
	20 yaş ve üzeri	10 %76,9	3 %23,1	

Çalışmamıza dahil olan hastaların Karadeniz bölgesinde özellikle Orta Karadeniz bölgesinde yaşadıkları sonucuna varıldı. Bu bölgelere göre il dağılımlarına bakıldığında en fazla Ordu'dan (%55,8) gelen hastaların olduğu, geri kalanlar ise Samsun, Sinop, Amasya, Tokat'tan geldikleri öğrenildi (Tablo-4.4) (Grafik-4.2).

Tablo 4.4. Katılımcıların yaşadığı yer

Yaşadığı yer	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
Ordu	24	55,8
Samsun	13	30,2
Sinop	13	7,0
Amasya	2	4,7
Tokat	1	2,3
<b>Toplam</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>



Grafik 4.2. Katılımcıların yaşadığı yer

Venom immunoterapi uygulanan hastalar atopik hastalık yönünden değerlendirildiğinde 16'sında (%37,2) atopik hastalık öyküsü olup, 27'inde (%62,8) herhangi bir atopik hastalık öyküsüne rastlanılmadı. Atopik hastalık yönünden pozitif olan olguların 5'inde (%11,6) astım, 4'ünde (%9,3) alerjik rinit 3'ünde (%6,9) hem astım hem alerjik rinit saptandı. Geri kalan hastaların 2'inde (%4,6) ilaç alerjisi, 1'inde (%2,3) besin alerjisi, 1'inde (%2,3) atopik dermatit olduğu öğrenildi (Grafik-4.3).



Grafik 4.3. Hastaların atopik hastalık öyküsü

Çalışmamızdaki hastaların ailelerinin atopik hastalık öyküsü sorgulandığında 22'si (%51,1) pozitif bulunmuş olup 8 hastanın (%15,4) ailesinde arı venom alerjisine rastlanmıştır. Hatta bir hastamızın babası hayatını arı sokması sonrası kaybetmiştir (Tablo-4.5)

Tablo 4.5. Ailede atopik hastalık öyküsü

<b>Ailede atopik hastalık öyküsü</b>	<b>Olgu sayısı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Yok	21	41,2
Astım	9	17,6
Arı Venom Alerjisi	8	15,7
İlaç Alerjisi	4	7,8
Besin Alerjisi	4	7,8
Alerjik Rinit	3	5,9
Atopik Dermatit	1	2,0
Ürtiker	1	2,0

Venom immunoterapi alan hastaların 9'u (%20,9) ya arıcı ya da aileleri aracılıkla uğraşmaktadır. Bu hastaların 5'inde Apis mellifera, 3'ünde Apis mellifera ve Vespula vulgaris 1'inde de Vespula vulgarise karşı alerji saptandı. Bu dokuz hastanın sadece biri kadındı. Bu hastalarda reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildiğinde sekizinde reaksiyon şiddeti dört gelmiş olup birinde iki gelmiştir.

Olguların arı türlerine göre alerjisi değerlendirildiğinde 28'i (%65,1) Apis mellifera, 9'u (%20,9) Vespula vulgaris, 6'sında (%14) ise her ikisine karşı alerji tespit edilmiştir (Tablo-4.6). Apis mellifera yüksek çıkmıştır.

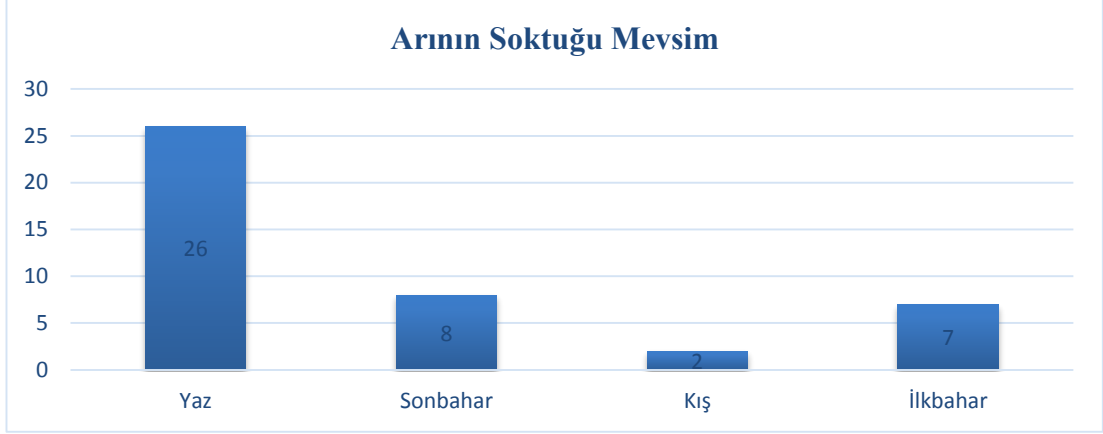
Tablo 4.6. Alerjik reaksiyona neden olan arının cinsi

<b>Yaş</b>	<b>Olgu sayısı(n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Apis mellifera	28	65,1
Vespula vulgaris	9	20,9
Her ikisine de	6	14,0
Toplam	43	100,0

Bölgemizde arıcılık nisan ayında başlar, ekim ayına kadar devam eder. Bu olguların 26'sı (%60,5) yaz ayında arı ile karşılaşmıştır (Tablo-4.7) (Grafik-4.4)

Tablo 4.7. Arının soktuğu mevsim

<b>Arının soktuğu mevsim</b>	<b>Olgu sayısı(n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Yaz	26	60,5
Sonbahar	8	18,6
İlkbahar	7	16,3
Kış	2	4,7
Toplam	43	100,0



Grafik 4.4. Arının Soktuğu Mevsim

Hastaların arı tarafından sokuldukları yer incelendiğinde 43 hastanın 29'u (%67,4) kol veya bacadan, 5'i (%11,6) elden, 4'ü (%9,3) ayaktan, 4'ü (%9,3) yüz ve 1'i gövdeden sokulmuştur (Tablo-4.8).

Tablo 4.8. Arının soktuğu yer

Arının soktuğu yer	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
Kol	29	67,4
El	5	11,6
Yüz	4	9,3
Ayak	4	9,3
Gövde	1	2,3
<b>Toplam</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>

Arının cinsi ile hastaların cinsiyeti arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar aşağıdaki tabloda verilmiştir (Tablo-4.9). Buna göre cinsiyet ile sokan arının cinsi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşılmıştır ( $p>0,05$ ).

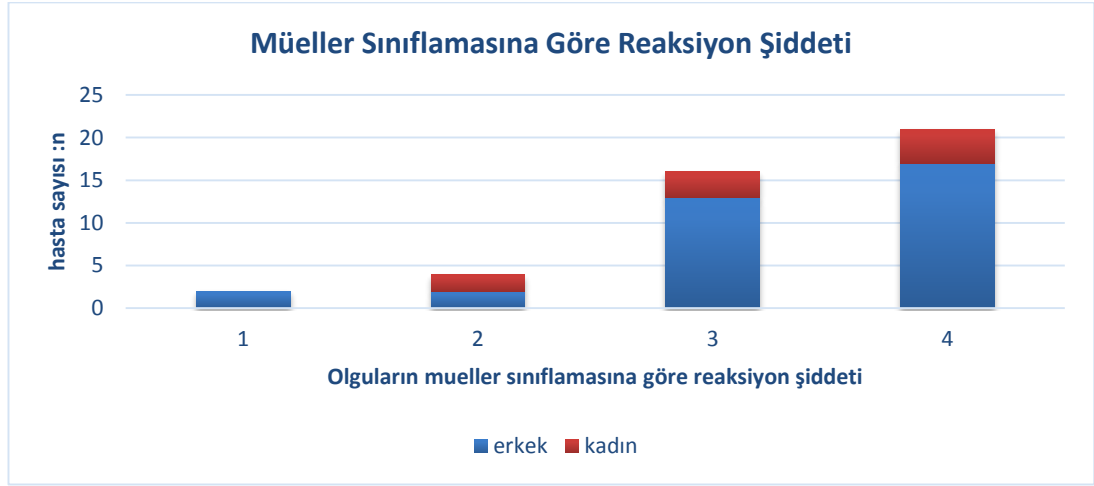
Tablo 4.9. Arının cinsi ile erkek ve kadın cinsiyet arasındaki ilişki

Cinsiyet		Arının Cinsi			P-değeri
		Apis mellifera	Vespula vulgaris	Apis mellifera ve Vespula vulgaris	
Erkek		21	7	6	0,470
		%61,8	%20,6	%17,6	
Kadın		7	2	0	
		%77,8	%22,2	%0,0	

Arı sokması sonrası 43 hastada görülen alerjik reaksiyonlar tablo 4.10'da özetlenmiştir.

Tablo 4.10. Arı sokması sonrası görülen semptomlar

Arı sokması sonrası görülen semptomlar	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
Lokal şişlik	25	27,4
Solunum sıkıntısı	23	25,2
Hipotansiyon	17	18,6
Döküntü	9	9,8
Bayılma	9	9,8
Bulantı	3	3,29
Karın ağrısı	2	2,19
Anjioödem	2	2,19
Bradikardi	1	1,09



Grafik 4.5. Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddeti

Mueller sınıflamasına göre reaksiyon şiddeti belirlendi ve reaksiyon şiddetinin yaş cinsiyet ve arının soktuğu yer ile olan ilişkisi incelendi ancak anlamlı fark bulunamadı (Tablo-4.11) (Tablo-4.12) (Tabla-4.13) (Tablo-4.14).

Tablo 4.11. Reaksiyonun şiddeti ile yaş arasındaki ilişki

Yaş		Reaksiyon şiddeti				P-değeri
		1	2	3	4	
Yaş	10 yaş ve altı	1 %16,7	0 %0,0	2 %33,3	3 %50,0	0,772
	10-20 yaş arası	1 %4,2	2 %8,3	9 %37,5	12 %50,0	
	20 yaş ve üzeri	0 %0,0	2 %15,4	5 %38,5	6 %46,2	

Tablo 4.12. Reaksiyonun şiddeti ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Reaksiyon şiddeti				P-değeri
		1	2	3	4	
Cinsiyet	Erkek	2 %5,9	3 %8,8	12 %35,3	17 %50,0	0,919
	Kadın	0 %0,0	1 %11,1	4 %44,4	4 %44,4	

Tablo 4.13. Reaksiyonun şiddeti ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki

		Reaksiyon şiddeti				P-değeri
		1	2	3	4	
Soktuğu yer	Göz altı	0 %0,0	0 %0,0	1 %25,0	3 %75,0	0,116
	Kol	0 %0,0	4 %13,8	12 %41,4	13 %44,8	
	Ayak	0 %0,0	0 %0,0	2 %50,0	2 %50,0	
	El	2 %40,0	0 %0,0	1 %20,0	2 %40,0	
	Göğüs	0 %0,0	0 %0,0	0 %0,0	1 %100,0	

Tablo 4.14. Reaksiyonun şiddeti ile arı cinsi arasındaki ilişki

		Reaksiyon şiddeti				P-değeri
		1	2	3	4	
Arının cinsi	Apis	2 %7,1	3 %10,7	10 %35,7	13 %46,4	0,915
	Vespula	0 %0,0	0 %0,0	4 %44,4	5 %55,6	
	Apis Vespula	0 %0,0	1 %16,7	2 %33,3	3 %50,0	

Hastaların arı soktuktan sonra semptom görülme sürelerine bakıldığında 28 hastada ilk beş dakika içinde, 12 hastada beş ile on dakika içinde, 2 hastada on ile otuz dakika içinde, 1 hastada ise otuzuncu dakikadan sonra semptom görülmeye başlamıştır. Yaş, cinsiyet, arının soktuğu yer, arının cinsi ve reaksiyon şiddeti ile semptom görülme süresi arasındaki ilişki karşılaştırılmış anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (Tablo-4.15) (Tablo-4.16) (Tablo-4.17) (Tablo-4.18) (Tablo-4.19).

Tablo 4.15. Semptom görülme süresi ile reaksiyon şiddeti arasındaki ilişki

		Semptom görülme süresi				P-değeri
		5 dk ve altı	5-10 dk arası	10-30 dk arası	30 dk üzeri	
<b>Reaksiyon şiddeti</b>	<b>1</b>	1 %50,0	1 %50,0	0 %0,0	0 %0,0	0,504
	<b>2</b>	3 %75,0	0 %0,0	1 %25,0	0 %0,0	
	<b>3</b>	10 %62,5	5 %31,2	1 %6,2	0 %0,0	
	<b>4</b>	14 %66,7	6 %28,6	0 %0,0	1 %4,8	

Tablo 4.16. Semptom görülme süresi ile yaş arasındaki ilişki

		Semptom görülme süresi				P-değeri
		5 dk ve altı	5-10 dk arası	10-30 dk arası	30 dk üzeri	
<b>Yaş</b>	<b>10 yaş ve altı</b>	6 %100,0	0 %0,0	0 %0,0	0 %0,0	0,144
	<b>10-20 yaş arası</b>	16 %66,7	7 %29,2	0 %0,0	1 %4,2	
	<b>20 yaş ve üzeri</b>	6 %46,2	5 %38,5	2 %15,4	0 %0,0	

Tablo 4.17. Semptom görülme süresi ile cinsiyet arasındaki ilişki

		Semptom görülme süresi				P-değeri
		5 dk ve altı	5-10 dk arası	10-30 dk arası	30 dk üzeri	
<b>Cinsiyet</b>	<b>Erkek</b>	22 %64,7	10 %29,4	1 %2,9	1 %2,9	0,714
	<b>Kadın</b>	6 %66,7	2 %22,2	1 %11,1	0 %0,0	

Tablo 4.18. Semptom görülme süresi ile arı cinsi arasındaki ilişki

		Semptom görülme süresi				P-değeri
		5 dk ve altı	5-10 dk arası	10-30 dk arası	30 dk üzeri	
<b>Arının cinsi</b>	<b>Apis</b>	21 %75,0	6 %21,4	1 %3,6	0 %0,0	0,245
	<b>Vespula</b>	3 %33,3	4 %44,4	1 %11,1	1 %11,1	
	<b>Apis vespula</b>	4 %66,7	2 %33,3	0 %0,0	0 %0,0	

Tablo 4.19. Semptom görülme süresi ile arının soktuğu yer arasındaki ilişki

		Semptom görülme süresi				P-değeri
		5 dk ve altı	5-10 dk arası	10-30 dk arası	30 dk üzeri	
Arının soktuğu yer	Göz altı	3 %75,0	0 %0,0	0 %0,0	1 %25,0	0,126
	Kol	21 %72,4	6 %20,7	2 %6,9	0 %0,0	
	Ayak	1 %25,0	3 %75,0	0 %0,0	0 %0,0	
	El	2 %40,0	3 %60,0	0 %0,0	0 %0,0	
	Göğüs	1 %100,0	0 %0,0	0 %0,0	0 %0,0	

Çalışmaya alınan tüm hastalara arı soktuktan sonra en yakın sağlık kuruluşunda tedavi uygulanmış ve polikliniğimize sonrasında başvurmuştur. 23 tanesine adrenalin yapılmış diğer 20 tanesine kortikosteroid, antihistaminik oksijen gibi tedavi yöntemleri tercih edilmiştir.

Venom immunoterapi alan 43 hastanın 41'inin, *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venom ekstresi ile yapılmış deri testlerine ulaşıldı. İki hastaya DPT arı soktuktan sonra birinci ayından önce yapıldı. Ancak sonrasında tekrarlandı. Geri kalan hastaların DPT'leri birinci ay veya sonrasında yapıldı. Bu hastalardan 37 tanesinde (%90) deri testleri pozitif bulundu. On beşinde *Apis mellifera*, beşinde *Vespula vulgaris*, on yedisinde ise her iki venoma birden pozitiflik saptandı. 27 hastanın venom spIgE sonuçlarına ulaşıldı. On ikisinde serum *Apis mellifera*, yedisinde *Vespula vulgaris*, yedisinde ise her iki venoma karşı pozitiflik saptandı. Hem DPT hem spIgE bakılan hastaların 22'sinde, aynı venom türüne karşı pozitiflik saptandı. Bunlardan ikisinde DPT negatif gelmesine rağmen spIgE'de *Apis mellifera* ve *Vespula vulgaris* venomuna karşı pozitiflik saptandı. Bir diğerinde DPT *Apis mellifera* ile uyumlu gelmesine rağmen spIgE'de negatif geldi. DPT *vespula vulgaris* uyumlu gelen hastanın spIgE'si *apis melliferaya* venomuna karşı pozitif bulundu. DPT'leri 25 hastada tedavileri boyunca belli aralıklarla tekrarlana bilmiş bunların 16'sında duyarlılaşma gitgide azalırken 9'unda aynı kaldı.

Arı soktuktan sonra VIT başlama zamanı ve yaşı aşağıdaki tablolarda özetlendi (Tablo-4.20) (Tablo-4.21). VIT başlama yaşı min. 4,5 yaş max. 51 yaş median 11 yaş

olarak bulunmuştur. 43 hastanın 26'sına *Apis mellifera*, 9'una *Vespula vulgaris*, 8'ine hem *Vespula vulgaris* hem *Apis mellifera* venomuna karşı immunoterapi başlandı.

Tablo 4.20. Arı soktuktan sonra venom immunoterapi başlama zamanı

VIT Başlama Zamanı	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
1 ay ve altı	4	9,3
1-2 ay arası	18	41,9
2-6 ay arası	5	11,6
6ay-1yıl arası	12	27,9
1 yıl ve üzeri	4	9,3
Toplam	43	100,0

Tablo 4.21. Venom immunoterapi başlama yaşı

Yaş	Olgu sayısı(n)	Yüzde (%)
5 yaş ve altı	3	7,0
5-10 yaş arası	18	41,9
10-15 yaş arası	7	16,3
15 yaş ve üzeri	15	34,9
Toplam	43	100,0

Hastalar VIT alırken yan etkileri açısından yakından izlendi. 10'u erkek 2'si kız olmak üzere toplam 12 hastamızda VIT alırken alerjik reaksiyon gelişti. Beşinde ilk dozdan hemen sonra diğerlerinde tekrarlayan dozlarda reaksiyon görüldü. Yedisinde lokal reaksiyon görülürken beşinde tedavi gerektiren sistemik reaksiyon görüldü. 12 hastanın 11'inde ya kendisinde ya da ailesinde atopik hastalık öyküsü mevcuttu. Sistemik reaksiyon gösteren hastaların 4'ü erkek 1'i kızdır ve yaş ortalamaları 26'dır.

Venom immunoterapi alan 43 hastanın 22 tanesi tedavileri devam ederken veya bittikten sonra arı tarafından sokuldu. 21'i tedavi aldığı arı cinsi tarafından sokuldu. 14'ünde hiç semptom görülmezken 6'sında lokal 2'sinde de sistemik reaksiyon görüldü. Arı tarafından sokulan hastalardan 18'ine herhangi bir tedavi uygulanmadı. 2'sine sadece antihistaminik, ikisine steroid, antihistaminik ve adrenalin uygulandı. 2 hastanın VIT'ye bağlı görülen anafilaksi nedeniyle immunoterapiye son verildi. 21 hastanın tedavileri beşinci veya altıncı yılında sonlandırıldı. Bir hasta dördüncü yılında kendi isteğiyle tedaviyi bıraktı. Geri kalan 19 hastanın ise VIT tedavisine halen devam edilmektedir.

## 5. TARTIŞMA

Venom immunoterapinin güvenilirliği, etkinliğini inceleyen özellikle çocukların dahil olduğu çok az çalışma vardır. Çalışmamıza Orta Karadeniz bölgesinde yaşayan, arı venom alerjisi nedeniyle fakültemize başvuran ve bu nedenle VIT alan 5 ile 56 yaş arasındaki 43 hastayı aldık. Alerji kliniğine başvurmadan önceki verileri tanı, tedavi sırasında ve sonrasındaki bilgilerini kaydettik.

Çalışmamıza alınan hastalarda erkek cinsiyet fazla görülmektedir (E/K = 3,78, %79,1/20,9). Literatürde yapılan diğer çalışmalarda da erkek cinsiyet daha fazla görülmüştür [164-168]. Bunun nedenini erkeklerin dış ortamda daha fazla bulunmalarındır. Bir diğer durum ise arıcılıkla daha fazla uğraşmaları ve arı ile temas edebilecek meslekleri daha fazla icra etmeleri olabilir (manavcılık vb.).

Çalışmamıza dahil olan 43 hastanın 16'sının atopik hastalık öyküsüne sahip olduğu 27'sinin olmadığı görüldü. Aile yönünden değerlendirildiğinde 22'sinin ailesinde atopik hastalık öyküsü mevcut olup 21'inde rastlanmadı. 14 hastanın ise kendinde ve ailesinde atopik hastalık öyküsüne rastlanmadı. Novembre E ve ark. yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi arı venom alerjisi olanlarda, atopik hastalık görülme insidansı yönünden anlamlı ilişki bulunamamıştır [165]. Ancak yapılan bazı çalışmalarda reaksiyonun şiddeti ile atopik hastalık arasında ilişki kurulmuş olup bizde sadece VIT alan, zaten çoğu sistemik reaksiyon geçiren hastalar çalışmaya dahil edildiği için herhangi bir farklılık gözlenmedi. Literatür değerlendirildiğinde Graif ve Jennings çalışmalarında, astım tanısı olan bireylerde, arı sokması sonrası şiddetli sistemik reaksiyon riskinin daha fazla olduğunu bildirdiler [167-168]. Arıkan ve ark. astım tanılı çocuklarda, sistemik reaksiyon riskinin üç kat daha fazla olduğunu, alerjik rinitli çocuklarda ise geniş lokal reaksiyon riskinin daha fazla olduğunu gösterdiler [169].

Arı cinslerinin bilinmesi öyküden bazen net anlaşılmasa da arıcılık ile uğraşmanın yaygın olduğu bölgelerde bal arısı cinsiyle karşılaşma olasılığını artırmaktadır. Literatür tarandığında, çocukluk ve erişkin yaş grubunda yapılan çalışmalarda arı sokmasına bağlı meydana gelen alerjik durumun daha çok bal arılarına bağlı olduğu görülmüştür [164,165,167,168,170]. Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak 28 (%68) hastamız bal arısı tarafından sokulmuştur.

Çalışmamızda arılar tarafından en çok sokulan yer kol, el ve yüz bölgesidir. Arının soktuğu yer ile venom alerjisinin reaksiyon şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi Clark S ve ark. Amerika'da yaptıkları bir çalışmada da sokulan yer en çok el ve kol olarak bulunmuş ancak reaksiyon şiddetiyle ilişkisi gösterilememiştir [171]. Bunun nedeni insan vücudunun el ve kol kısmının açıkta kalması nedeniyle arıya daha fazla maruz kalmasıdır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz bilgiler değerlendirildiğinde hem bal arısına hem de yaban arısına maruz kalma yaz aylarında daha fazladır. Sırasıyla aylara göre dağılıma bakıldığında Haziran, temmuz ve ağustos ayları arı tarafından sokulmanın en çok olduğu aylardır (sırasıyla %23,2, %20,9, %18,6). Clark S ve ark. yaptığı bir retrospektif çalışmada arı sokmaların çoğunun Temmuz (170, %28), Ağustos (186, %27) ve Eylül (102, %17) aylarında fazla olduğu görülmüştür [171]. Türkiye'de Onbaşı ve ark. Van'da yaptıkları bir çalışmada ise sokulmaların çoğunun Ağustos (%18,3) ve temmuz aylarında (%15,7) olduğunu görülmüştür [172]. Bunun nedeni arıcılık mevsiminin nisan ayında başlayıp ekim ayına kadar sürmesi, arıların bu aylarda daha agresif olmaları, insanların yaz aylarında daha açık kıyafetler giymeleridir. Diğer nedenler ise arıların uçuş zamanlarının ve insanların dışarda bulunma sürelerinin daha çok oluşu olabilir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde, arıyla maruziyetin mevsimsel dağılımına bakıldığında yaz aylarında daha fazla olduğu görüldü.

Literatürdeki çalışmalarda erişkinlerin üçte ikisinde çocukların ise üçte birinde kardiyopulmoner sistem ile ilgili alerjik reaksiyon olduğu görülmüştür [44,63-66].

Smith PL ve ark. yaptığı çalışmada epinefrinin sistemik alerjik reaksiyonu nispeten azalttığı hastaların üçte ikisinde ileri tedavi yöntemine ihtiyaç duyulduğu görüldü [45]. Bu da VIT'in önemini bir kez daha gözler önüne sermektedir.

Çalışmamızda reaksiyon şiddeti ile sokulma yaşı, sokan arı cinsi, cinsiyet ve sokulma yeri arasında ilişki bulunmadı ( $p < 0,05$ ). Çalışmamızda sistemik reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirildiğinde, derece 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %4,7, %9,3, %37,7, %48,8 bulundu. Çalıştığımız popülasyonda, tanı anında sistemik reaksiyonlar 21 hastada şiddetli (Mueller derece 4), 20 hastada orta şiddetli (Mueller derece 2-3) ve 2 hastada (Mueller derece 1) hafifti.

Avrupa’da çok merkezli yapılan ve arı sokması sonrası sistemik reaksiyonu olan 840 olgunun reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirilmiş ve derece 1, 2, 3, 4 reaksiyonların oranı sırasıyla %12, %23, %41, %24 olduğu bildirilmiştir [153]. Golden VD ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma popülasyonunda VIT almamış çocuklarda, arı sokmalarına karşı sistemik reaksiyon yüzdesinin %17 olduğunu, tedavi edilen hastalarda ise bu oran %3 olduğunu bildirmişlerdir [140]. Valentine ve ark. VIT alan ve almayan hastalarda sistemik reaksiyon oranları sırasıyla %1,2 ve %9,2 değerler bulmuşlardır [21]. Francisco ve ark. yaptığı çalışmada 21 hastadan 7’si (%33) herhangi bir sistemik reaksiyon göstermeden VIT sonrası tekrar sokulmuş [173]. Bizim çalışmamızda da 43 hastadan 22’si (%51,2), VIT alırken veya bittikten sonra tekrardan sokulmuş sadece 2’sinde sistemik reaksiyon görülmüştür.

Bizim çalışmamızda arı sokması sonrası sistemik reaksiyon görülme zamanı olguların %93’ünde ilk 10 dakika içinde, %2,3’ünde ise 30 dakikadan sonra başladığı belirlendi. Lockey ve arkadaşları arı sokması sonrası oluşan sistemik reaksiyonların %51’inin ilk 10 dakika içinde başladığını, 5 saat sonra başlayan reaksiyonlar da olduğunu bildirmişlerdir [67]. Yapılan çalışmalarda apis mellifera allerjisi olanlarda reaksiyonun başlama süresi ne kadar kısa ise reaksiyon şiddetinin daha fazla olduğu gösterilmiş [67-174]. Bizim çalışmamızda ise literatürden farklı olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Clark ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik reaksiyonu olanların %12’si (171), Lockey ve ark. yaptığı çalışmada %68’sinde [147] adrenalin uygulanmıştır. Bizim çalışmamızda sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarımızın 23’üne (53,4) tek başına veya diğer tedavilerle birlikte adrenalin tedavisi uygulanmıştır. Hafif sistemik reaksiyonları olan hastalar antihistaminik, steroid ile tedavi edilirken orta şiddetli sistemik reaksiyon geçirenlerin %65’i şiddetli sistemik reaksiyon geçirenlerin %50’si adrenalin tedavisi uygulanmıştır. Buda hala sistemik reaksiyon geçiren hastaları tedavi edilirken adrenalin tedavisi uygulamada bilgi ve becerinin eksikliği adrenalin uygulamada çekingenlik ve korku olabilir.

Çalışma yaptığımız popülasyonun 41 hastanın DPT sonuçlarına ulaşıldı ve 37’sinde (%90,2) DPT pozitif geldi. Bunlarının 15’i (%34,9) apis mellifera, 5’i (%11,6) vespula vulgaris 17’si (%39,5) hem vespula vulgaris hem apis melliferaya

duyarlılık gösterdi. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise sistemik reaksiyon geçiren hastaların deri prick testlerinden %15,9'u apidea, %9,5'i polistes, %35,7'si vespidea, %1,3'ü apidae ve polistese, %10,2 apidae ve vespidea, %17,2'si polistes ve vespidae, %10,2'si ise her üç arı türüne duyarlanma göstermiştir [175]. Ludolph-Hauser D ve ark Amerika'da yaptıkları çok merkezli bir çalışmada arı sokmasına bağlı sistemik reaksiyonu olan 2866 olgunun 2181'inde (%76) cilt testini pozitif bulmuşlardır [67]. Bizim çalışmamızda da literatürle karşılaştırıldığında DPT pozitifliği uyumlu gelmiştir.

Yapılan çalışmalarda deri prick testi negatif olanların %11-16'sında RAST sonuçları pozitif görülürken deri prick testi pozitif olguların %15-20'sinde RAST sonucu negatif bulunabileceği bildirilmektedir [82-119]. Bizim çalışmamızda topladığımız veriler eşliğinde 27 hastaya spIgE sonuçlarına ulaşılmış ve bunlardan 26'sının (%96) sonucu pozitif çıkmıştır. DPT negatif saptanan 4 hastadan 2'sinin (%50) spIgE sonucu pozitif geldi. Bir hastanın DPT sonucu pozitifken spIgE sonucu negatif bulundu. Bir hastanın ise DPT sonucu apis mellifera gelmesine rağmen spIgE sonucu vespula vulgaris ile uyumlu geldi. Golden ve arkadaşlarının yaptığı 307 kişilik arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geçiren cilt testi negatif olan 99 hastanın 43'ünde (%43,4) slgE'nin pozitif olduğu tespit etmişlerdir [82]. Bizim çalışmamızla uyumludur. Bu durum bize DPT ile spIgE birlikte tanı amaçlı kullanılması gerektiğini göstermektedir. Fernandez J. Ve ark. İspanya'da yaptıkları çalışmada arı sokması sonrası sistemik reaksiyon geçiren hastaların %57,6'sında [176], Kalyoncu AF.'nin Türkiye'de yaptığı çalışmada ise %57'sinde spIgE sonucu pozitif gelmiştir [16].

Çalışmamızda DPT sonuçlarına ulaşılan 41 hastanın 21'i (%51,2) sokulan arı cinsi ile uyumlu olduğu görüldü. Apis mellifera alerjisi tarif eden olguların birinde (%2,4) cilt testi sonucu vespula vulgaris ile uyumlu çıkarken, vespula vulgaris alerjisi tarif edenlerin birinin (%2,4) ise cilt testi sonucu öyküdeki arı cinsi ile uyumlu çıkmadı. 17'sinde (%39,5) ise her iki arı türüne karşı DPT'de pozitiflik saptandı. Hastanın öyküsünde verdiği arı cinsi ile tanısal testlerde ortaya çıkan arı sonucu her zaman aynı çıkmayabilir ya da birden fazla arı türüne duyarlılığı çıkabilir. Bunun nedeni kişinin birden çok arıya olan hassasiyeti veya arı venom alerjenleri arasında çapraz reaktiviteye bağlı olabilir. Bu hastalarda her iki venom tipine bağımsız hassasiyet, bal arısı ve yaban arısı venomlarında hyaluronidaza veya çapraz reaktif

karbonhidrat belirleyicilerine reaksiyon olabilir. Hyaluronidaz her iki venom tipinde de bulunur ve çapraz reaksiyon gösteren karbonhidrat belirleyicilerini içeren esas alerjendir [37]. Yapılan bir çalışmada klinik olarak tek tip arı venom alerjenine duyarlı hastalarda %32 oranında çift reaktivite gözlenmiştir [177].

Hymenoptera sokması sonrası ciddi reaksiyon gösteren hastalar için tek etkili tedavi yöntemi VIT'dir. VIT, bir arı sokmasına karşı ciddi sistemik reaksiyona sahip olma şansını yüzde 90 oranında azaltmaktadır [122]. Çalışmamızda toplanan veriler eşliğinde VIT sistemik reaksiyona yol açan indeks arı sokmasından ortalama 1 yıl (1 ay-9 yıl) sonra başlanmıştır. Avrupa'da yapılan çok merkezli çalışmada arı sokmasından ortalama 2 yıl sonra tedavi başlanmıştır [153]. Sağlık çalışanlarının VIT hakkında yetersiz bilgiye sahip olmaları, alerji immünoloji kliniklerine yönlendirmede gecikme ve hastaların kliniklere ulaşmalarındaki güçlük nedeniyle VIT'ye geç başlanmaktadır. Ülkemizde daha kısa sürede başlanma sebebi doktora ulaşımın daha kolay olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda hastalarımızın 26'sı (%60,5) apis mellifera, 9'u (%20,9) vespula vulgaris, 8'i (%18,6) hem vespula vulgaris hem apis melliferaya yönelik VIT tedavisi aldılar. Bal arısı alerjisine bağlı VIT oranlarının fazla olması arıcılıkla uğraşanların olmasından kaynaklanabilir.

Arı venom alerjisi nedeniyle tedavide kullanılan immunoterapi sistemik reaksiyonları önlerken nadirde olsa immunoterapiyede bağlı sistemik reaksiyonlar görülebilir. Arı sokması alerjisinin şiddeti göz önüne alındığında, VIT'nin hem son derece etkili hem de kabul edilebilir derecede güvenli olması dikkat çekicidir. Hastaların yaklaşık %3 ile %12'sine geleneksel protokollerle tedavi kaynaklı sistemik reaksiyonlar görülür. Bu reaksiyonların çoğu hafif ve kolay tedavi edilir [147-146]. Bizim de 43 hastamızın 12'sinde (%27,9) VIT alırken yan etkiler görüldü. Çalışmamızda uygulama esnasında hastaların 7' sinde (%16,3) lokal, 5'inde (%11,6) sistemik yan etkiler görüldü. Yapılan çalışmalarda immunoterapiye bağlı sistemik reaksiyonların daha çok apis melliferaya karşı alınan immunoterapi esnasında olduğu görülmüştür. VIT'ye bağlı görülen alerji, Lockey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [147] apis mellifera için %40, vespula vulgaris için %12, Mueller ve ark. [160] %21 bal arısı %4 yaban arısı, Mosbech ve Mueller [153] %24 karşı %19, Rueff ve ark.

[149] %16'ya karşı %5 bulmuşlardır. VİT'ye bağlı alerjik reaksiyon gösteren 8 hasta (%66,6) apis melliferaya, 2'si (%16,6) vespula vulgarise 2'si (%16,6) hem vespula vulgaris hem apis melliferaya karşı immunoterapi uygula esnasında görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise sistemik reaksiyonların 4'ü apis mellifera 1'i hem apis mellifera hem vespula vulgaris alerjisine karşı tedavi alan hastalardı. Literatürde olduğu gibi bizim çalışmamızda da bal arısı zehri tedavisi ile ilgili sistemik reaksiyon görülme oranı, yaban arısı zehrinden daha fazladır. Bu yüzden bal arısı alerjisi nedeniyle VIT alan hastalarda alerjik reaksiyon gelişimi riskinden dolayı tedavi öncesi daha iyi değerlendirilmelidir.

P. Korosec ve ark. yaptığı bir çalışmada VIT'ye bağlı yan etki görülmesinin cinsiyet, yaş, eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, astım veya diğer alerjik hastalıklar, beta bloker veya ACE inhibitörleri ile ilaç kullanımı gibi değişkenlerle arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. İki hastamız aşuya bağlı anafilaksi sonrası aşı tedavisi sonlandırılmıştır. İki hastamızın ortak özelliği aynı zamanda ilaç alerjisinin de sahip olmasıydı. Hem görülen lokal reaksiyonlar hem de sistemik reaksiyonlar aşı olduktan hemen sonra gözlenmiştir ve idame doza geçmeden olmuştur. VIT'ye bağlı sistemik reaksiyonların çoğu tedavinin başlangıç döneminde doz arttırma aşamasında ortaya çıkar. Bu nedenle, VIT'inin idame dozu gelene kadar başlangıç dozlarının alerji uzmanının gözetimi altında yapılması gerektiğini düşünmekteyiz. Nasser SM. ve ark. [178] yaptığı çok merkezli bir çalışmada ve Lockey ve arkadaşlarının [147] Amerika'da yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi VIT'ye bağlı sistemik reaksiyonların VIT'nin doz artış aşamasında olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda VIT'ye devam eden 41 hastanın 22'si (%51,2) VIT alırken arı tarafından sokulmuştur. Bunların 21'i tedavi aldığı arı cinsi tarafından sokulmuştur. 14'ünde herhangi bir reaksiyon gözlenmezken 6'sinde lokal reaksiyon 2'sinde sistemik reaksiyonlar gözlenmiştir. 18 hastanın tedavi ihtiyacı olmamış, 3 hastamız antihistaminik ve veya steroid tedavisi almıştır. Hiçbir hastamızın adrenalini ihtiyacı olmamıştır. Sistemik reaksiyon görülen iki hastamızda tedavilerinin başında arı ile karşılaşmışlardır. Buda hastaların tedavi başında adrenalini otoenjektörü taşımaları gerektiğinin önemini bize vurgulamaktadır.

İki hastamızın VIT'ye bağılı anafilaksi geçirmesi nedeniyle tedavisi sonlandırılmış biri dördüncü yılından sonra tedaviyi sosyal nedenlerden bırakmış, yirmi hastamız tedavilerini 5-6 yıla tamamlamıştır. 20 hastamız ise tedavilerine halen devam etmektedir. Tedavi tamamlandıktan sonra arı tarafından sokulanlarda herhangi bir reaksiyon gözlenmemiş koruyuculuk %100 bulundu. Ancak vaka sayımızın az olmasından dolayı bu konuda net bir veri sunamamaktayız.

Yapılan bir çalışmada VIT tedavisi alan 42 hastanın 24'ü arı tarafından tekrardan sokulmuş 17'sinde hiç reaksiyon görülmemiş 6'sında tedavi önceki sokmaya nazaran hafif semptomlar görülmüş, bir hastada semptomlar değişmeden tekrarlamıştır [179]. Martin D. Valentine ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi edilen 36 çocukta toplam 84 arı tarafından sokulma meydana gelmiş ancak sadece birinde sistemik reaksiyon gözlenmiştir [21]. İspanya'da yapılan 21 hastalık bir çalışmada ise VIT alırken ve tamamladıktan sonra 7 hasta tekrardan sokulmuş 4'ünde herhangi bir alerjik reaksiyon görülmezken 3'ü hafif lokal reaksiyon göstermiştir [173].

Venom immunoterapiyi tamamlamış 20 hastamızdan (5-6 yıl), 15 hastanın düzenli DPT'leri yapılmış tedavi sonrasında 1 hastamızınki negatifleşmiş 6 hastanın kabarıklık çapında 2,16 mm azalma olmuş 8 hastanın ise aynı kalmıştır. U. Thurnheer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 3 yıllık tedavi sonrasında DPT'leri, 57 hastanın 16'sında (%28) negatif hale geldi. Golden ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise cilt testleri 5 yıllık tedavi sonrasında %28 negatifleşmiş ve tedavi sonrası 2 ve 4 yıl sonraki DPT ile izlemde ise sırasıyla %56, %67 negatifleşmiştir [159].

Venom immunoterapinin belirli bir hastayı gelecekteki bir sokma reaksiyonundan ne kadar iyi koruduğunu kesin olarak belirlemek için basit bir test yoktur. Ancak VIT bittikten sonra arı sokması sonrası sistemik reaksiyon sıklığında azalmasının sadece psikolojik açıdan değil, objektif açıdan da hastalığın seyrini değiştirebileceği ve hastaların yaşam kalitesini artırabileceği önemli bir yöntemdir.

## 6. SONUÇLAR

Arı venom alerjisi nedeniyle VIT alan hastalardan derlediğimiz sonuçlar aşağıdaki gibidir.

1. Çalışmamızda 34'ü (%79,1) erkek 9'u (%20,9) kadın olmak üzere VIT olan toplam 43 hasta alınmıştır.
2. 10-20 yaş arası hastalar 24 (%55,8) kişi 10 yaş ve altı hastalar 6 (%14) kişiydi.
3. Venom immunoterapisi alan hastalardan (n:43) 16'sinde (%37,2) atopik hastalık öyküsü pozitif olup 5'inde (%11,6) astım, 4'ünde (%9,3) alerjik rinit, 3 'ünde (%6,9) hem astım hem alerjik rinit saptandı. Geri kalan hastaların 2'sinde (%4,6) ilaç alerjisi, 1'sinde (%2,3) besin alerjisi, 1'inde atopik dermatit mevcuttu. Bu hastaların 22'sinin (%51,1) ailelerinde atopik hastalık öyküsü pozitif bulunmuş olup 8 hastanın (%15,4) ailesinde arı venom alerjisi vardır.
4. Olguların 28'i (%65,1) *Apis mellifera* 9'u (%20,9) *Vespula vulgaris*, 6'sı (%14) her ikisi tarafından sokulmuştur.
5. Bu olguların 26'sı (%60,5) yazın 8'i (%18,6) sonbaharda 7'si (%16,3) ilkbaharda 2'si (%4,7) ise kış ayında arı ile karşılaşmıştır.
6. 43 hastanın 29'u (%67,4) kol veya bacadan, 5'i (%11,6) elden, 4'ü (%9,3) ayaktan, 4'ü (%9,3) göz altı ve 1'i gövdeden sokulmuştur
7. Sistemik reaksiyon şiddeti Mueller sınıflamasına göre değerlendirilmiş, iki hasta Mueller 1, dört hasta Mueller 2, on altı hasta Mueller 3, yirmi bir hastada Mueller 4 olarak bulunmuştur.
8. İmmunoterapi öncesi arı tarafından sokulan hafif sistemik reaksiyonları olan hastalar antihistaminik, steroid ile tedavi edilirken orta şiddetli sistemik reaksiyon geçirenlerin %65'i şiddetli sistemik reaksiyon geçirenlerin %50'si adrenalin tedavisi uygulanmıştır. Buda hala sistemik reaksiyon geçiren hastaları tedavi edilirken adrenalin tedavisi uygulamada bilgi ve becerinin eksikliği adrenalin uygulamada çekingenlik ve korku olabilir.
9. Reaksiyon şiddeti ile yaş, cinsiyet, arının soktuğu yer ve arı cinsi arasındaki ilişki incelenmiş ancak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.
10. Hastaların 28'inde (%65,1) ilk beş dakika içinde sistemik reaksiyon görülmeye başlamıştır.

11. İlk başvurdukları sağlık kuruluşunda 23 hastamıza adrenalin yapılmış diğer 20 hastamıza ise kortikosteroid, antihistaminik oksijen gibi tedavi yöntemleri tercih edilmiştir.
12. Deri prick testi uygulanan 41 hastanın 37'sinde (%90) cilt testi pozitifliği bulunmuştur. On beşinde Apis mellifera, beşinde Vespula, on yedisinde ise her iki venoma birden pozitiflik saptandı.
13. Çalışmamızda yirmi yedi hastanın venom spIgE sonuçlarına ulaşıldı. 12'sinde Apis mellifera, yedisinde Vespula, yedisinde ise her iki arı türüne karşı pozitiflik saptandı.
14. Hem DPT hem spIgE bakılan hastaların 22'sinde aynı venom türüne pozitiflik saptanmıştır. Bunlardan ikisinde DPT negatif gelmesine rağmen spIgE pozitif gelmiş, bir diğerinde DPT apis mellifera ile uyumlu gelmesine rağmen spIgE negatif gelmiş, DPT vespula vulgarise uyumlu gelen bir diğer hastamızda spIgE apis melliferaya pozitiflik saptanmıştır.
15. Çalışmamızda bazı hastalarda verilen öyküdeki arı cinsi ile tanısıl testlerde ortaya çıkan arı cinsi aynı çıkmamıştır. Bunun nedeni arı venom alerjenleri arasında çapraz reaktiviteye ya da birden fazla arı cinsine bağlı duyarlılık göstermeleri olabilir.
16. Deri prick testleri 25 hastada tedavileri boyunca belli aralıklarla tekrarlanabilmiş bunların 16'sında endurasyon çapı gitgide azalırken 9'unda aynı kalmıştır.
17. Çalışmamızda 43 hastanın 26'sı apis mellifera, 9'u vespula vulgaris 8'i vespula vulgaris ve apis mellifera karşı VIT başlanmıştır.
18. Çalışmamızda 10'u erkek 2'si kız olmak üzere toplam 12 hastamızda immunoterapi alırken alerjik reaksiyon gelişmiştir. Beşinde ilk dozdan hemen sonra diğerlerinde tekrarlayan dozlarda reaksiyon grlmştir.
19. Yedisinde lokal reaksiyon görülürken beşinde tedavi gerektiren sistemik reaksiyon grlmştir.
20. Çalışmamızda toplanan veriler eşliğinde VIT sistemik reaksiyona yol açan indeks arı sokmasından ortalama 1yıl (1ay-9yıl) sonra başlanmıştır. Bunun nedeni sağlık çalışanlarının arı alerjisi yönetimi ile ve VIT ile ilgili yeterli

bilgiye sahip olmamaları ve tedavi olacağı kliniğe geç gönderilmesinden kaynaklanmaktadır.

21. Venom immunoterapi üç hastada beş yaş ve altında başlanmış olup, diğer hastalarda 5 yaşın üzerinde başlanmıştır.
22. 22 hastamız VIT tedavisi devam ederken veya bittikten sonra arı tarafından sokulmuştur. 14'ünde herhangi bir reaksiyon gelişmezken 2'sinde de sistemik reaksiyon görülmüştür.
23. Venom immunoterapi arı venom alerjisine bağlı sistemik reaksiyonları önlerken kendisi de sistemik reaksiyona neden olabilir. Arı sokması alerjisinin şiddeti göz önüne alındığında, VIT'nin hem son derece etkili hem de kabul edilebilir Yapılan çalışmalarda sistemik reaksiyonlarla ilişkili ana risk faktörü bal arısı zehri alerjisi olduğu gösterilmiştir. Bizim de 2 hastanın VIT'ye bağlı anafilaksi nedeniyle immunoterapiye son verilmiştir.
24. Tedavisi sonlanan hastalarımızın immunoterapi süresi 5 veya 6 yıl sürmüştür. 21 hastanın tedavileri beşinci veya altıncı yılında VIT tedavisi sonlandırılmış, bir hasta dördüncü yılında kendi isteğiyle bırakmış geri kalan 7 hasta dört yıl ve üzeri 4 hasta 3yıl ve üzeri 4 hasta 2 yıl ve üzeri 4 hasta ise bir yıl ve üzeri hala tedavi almaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Antonicelli L. BilO M.B. and Bonifazi F. Epidemiology of Hymenoptera allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(4): 341-347.
2. Mosbech H. Death caused by wasp and bee stings in Denmark. 1983 ;38(3):195-200.
3. Harvey P. Sperber S. Kette F. Heddle R. J. Roberts-Thomson P. J. Bee-sting mortality in Australia. 1984; 140:209-220.
4. Kalyoncu F. Bee allergy in Turkey. *Asthma Allergy Immunol*. 2013;11(2):71-72.
5. Kır MZ. Ketenci H. Başbulut AZ. Uzkeser M. Emet M. Arı sokmasına bağlı iki ölüm olgusunun değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg*. 2011;25(3):71-76.
6. Sturm GJ. Varga E. Roberts G. Mosbech H. BilO MB. Akdis CA. et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2018;73:744–808.
7. Rueff F. Vos B. Oude Elberink J. Bender A. Chatelain R. Dugas-Breit S. et al. Predictors of clinical effectiveness of Hymenoptera venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy*. 2014; 44:736–782.
8. Adkinson NF (ed). *Middleton's Allergy: Principles and Practice* (8th ed) Philadelphia: Saunders 2014; 1267-1278
9. Aytekin AM. Arılar ve Yaban Arıları. *Astım Allerji İmmünoloji*. 2006;4(1):5-9
10. Golden DBK. Insect allergy. In: FrNKLLİN A, John W. Y, William W eds. *Adkinson: Middleton's Allergy: Principles and Practice*, 7 th ed. New York: Elsevier, 2008:1015-1019.
11. Navarro LA. Palaez A. Torre F, Tenias B, et al. Epidemiological factors on hymenoptera venom allergy in a Spanish adult population. *J. Invest Allergol Clin Immunol* 2004;14(2):134-141.
12. Kaya Tİ. Böcek allerjileri. *Türkiye Klinikleri J. Dermatol-Special Topics* 2008; 1:76-84.
13. BilO BM. Rueff F. Mosbech H. Bonifazi F. Oude-Elberink JN; EAACI Group on Insect Venom Hypersensitivity. Diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy*. 2005;60(11):1339-1388.

14. Kalpaklıoğlu AF. Böcek Alerjisi. Astım Allerji İmmünoloji. 2003;1(1):44-53.
15. Müller UR. Hymenoptera venom hypersensitivity:An update. Clin Exp Allergy 1998;28:4-6.
16. Kalyoncu AF. Honey allergy in Ankara. Allergy 1997;52:876-883.
17. Kalyoncu AF. The prevalence of Hymenoptera stings in primary school children in Ankara. Int Rev Allergol Clin Immunol 1998;4:136-144.
18. Settipane GA. Boyd GK. Prevalence of bee stings allergy in 4992 boy scouts. Acta Allergol 1970;25:286.
19. Abrishami MA. Boyd GK. Settipane GA. Prevalence of bee stings allergy in 2010 girl scouts. Acta Allergol 1971;26:117-137.
20. Bilò BM, Bonifazi F. Böcek-zehir anafilaksisinin epidemiyolojisi. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2008; 8: 330.
21. Valentine MD. Schuberth KC. Kagey-Sobotka A. vd. Böcek sokmalarına alerjisi olan çocuklarda zehirli immünoterapinin değeri. N Engl J Med 1990; 323: 1601.
22. Barnard JH. Amerika Birleşik Devletleri'nde 400 Hymenoptera iğnesi ölümlüyle ilgili çalışmalar. J Allergy Clin Immunol 1973; 52: 259.
23. Schwartz HJ. Squillace DL. Sher TH. vd. İğne böcek aşırı duyarlılığıyla ilgili çalışmalar: sokmaya bağlı olası ani ölümlerde antivenom IgE antikorunun postmortem gösterimi. Am J Clin Pathol 1986; 85: 607.
24. Riches KJ. Gillis D. James RA. Arı sokmasına bağlı ölümlere otopsi yaklaşımı. Pathology 2002; 34: 257.
25. Golden DB. Marsh DG. Kagey-Sobotka A. vd. Böcek zehiri duyarlılığının epidemiyolojisi. JAMA 1989; 262: 240.
26. Levine MI. Nall TM. Hymenoptera sokması ölümlerinde patolojik bulgular. İçinde: Böcek alerjisi üzerine monografi, 4. baskı, Levine MI, Lockey RF (Eds), Dave Lambert Associates, Pittsburgh 2003;1:83.
27. Tang ML. Osborne N. Allen K. Epidemiyolojisi. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 351.
28. Müller UR. Arıcılarda ve aile üyelerinde arı zehiri alerjisi. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005; 5: 343.

29. Owen MD. Pfaff LA. Reisman RE. Wypych J. Phospholipase A2 in venom extracts from honey bees (*Apis mellifera* L.) of different ages. *Toxicon* 1990;28:813–820.
30. Markovic-Housley Z. Miglierini G. Soldatova L. Rizkallah PJ. Mueller U. Schirmer T. Crystal structure of hyaluronidase, a major allergen of bee venom. *Structure Fold Des* 2000;15:1025–1035.
31. Muller U. Recombinant venom allergens. *Allergy* 2002;57:570–576.
32. Paull BR. Yunginger JW. Gleich GJ. Melittin: an allergen of honeybee venom. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 334–338.
33. Hoffman DR. Jacobson RS. Allergens in Hymenoptera venom: XII. How much protein is in a sting? *Ann Allergy* 1984;52:276–278.
34. King TP. Kochoumian L. Joslyn A. Wasp venom proteins: phospholipase A1 and B. *Arch Biochem Biophys* 1984;230:1–12.
35. Henriksen A. King TP. Mirza O. Monsalve RI. Meno K. Ipsen H et al. Major venom allergen of yellow jackets, Ves v 5: structural characterization of a pathogenesis-related protein superfamily. *Proteins* 2001;45:438–448.
36. Hemmer W. Focke M. Kolarich D. Dalik I. Götz M. Jarisch R. Identification by immunoblot of venom glycoproteins displaying immunoglobulin E-binding N-glycans as cross-reactive allergens in honeybee and yellow jacket venom. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(3):460-469.
37. Przybilla B. Rueff F. Hymenoptera venom allergy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8(2):114-141
38. Johansson SGO. Hourihane JO. Bousquet J. Brujinzeel-Koomen C. Dreborg S. Haahtela T et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813–824.
39. Vachvanichsanong P. Dissaneewate P. Mitarnun W. Non-fatal acute renal failure due to wasp stings in children. *Pediatr Nephrol* 1997;11:734–736.
40. Daher Ede F. da Silva GB Jr. Bezerra GP. Pontes LB. Martins AM. Guimaraes JA. Acute renal failure after massive honeybee stings. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2003;45:45–50.

41. Charpin D. Vervolet D. Haddi E. Segalen C. Tafforeau M. Birnbaum J et al. Prevalence of allergy to Hymenoptera stings. *Allergy Proc* 1990;11:29– 32.
42. Golden DB. Large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol In Pract.* 2015;3(3):331-335.
43. Sampson HA. Muñoz-Furlong A. Campbell RL. vd. Anafilaksinin tanımı ve yönetimi üzerine ikinci sempozyum: özet rapor - İkinci Ulusal Alerji ve Bulaşıcı Hastalık Enstitüsü / Gıda Alerjisi ve Anafilaksi Ağı sempozyumu. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 391.
44. Hunt KJ. Valentine MD. Sobotka AK. et al. Böcek aşırı duyarlılığında kontrollü bir immünoterapi denemesi. *N Engl J Med* 1978; 299:157.
45. Smith PL. Kagey-Sobotka A. Bleecker ER. et al. İnsan anafilaksisinin fizyolojik belirtileri. *J Clin Invest* 1980; 66:1072.
46. Muller UR. Horat W. Wuëtrich B. Conroy M. Reisman RE. Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:6.
47. Bucher C. Simic P. Furrer J. Wuëtrich B. Mastocytosis: an important differential diagnosis in anaphylactoid reactions to Hymenoptera sting. A case report and overview of clinical aspects, diagnosis and current therapy of mastocytosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:411–418.
48. Vetter RS. Visscher PK. Camazine S. Mass envenomations by honey bees and wasps. *West J Med* 1999; 170:223.
49. Betten DP. Richardson WH. Tong TC. Clark RF. Massive honey bee envenomation-induced rhabdomyolysis in an adolescent. *Pediatrics* 2006; 117:231.
50. Allsopp M. The Pretoria Killer Bee. *Am Bee J* 1992; 132:516.
51. Moffitt JE. Allergic reactions to insect stings and bites. *South Med J* 2003; 96:1073.
52. Pinto MA. Rubink WL. Patton JC. et al. Africanization in the United States: replacement of feral European honeybees (*Apis mellifera* L.) by an African hybrid swarm. *Genetics* 2005; 170:1653.

53. Golden DB. Demain J. Freeman T. et al. Sokan böcek aşırı duyarlılığı: Bir uygulama parametresi güncellemesi 2016. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 118: 28.
54. Reisman RE. Livingston A. Böcek sokmalarından sonra serum hastalığı dahil geç başlangıçlı alerjik reaksiyonlar. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:331.
55. Lichtenstein LM. Altın DB. Arı sokmalarına not: gecikmiş 'serum hastalığı'. *Darülaceze Uygulaması (Kapalı Ed)* 1983; 18:36.
56. Hogendijk S. Hauser C. Wasp sokmasıyla ilişkili soğuk ürtiker. *Alerji* 1997; 52: 1145.
57. Wong CG. Borici-Mazi R. Hymenoptera sokmasından sonra gecikmiş başlangıçlı soğuk anafilaksi. *Ann Alerji Astım İmmünol* 2012; 109:77.
58. Pucci S. Antonicelli L. Bilo MB. Garritani MS. Bonifazi F. The short interval between two stings as a risk factor for developing Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1994;49:894–896.
59. Annila IT. Annila PA. Morsky P. Risk assessment in determining systemic reactivity to honeybee stings in beekeepers. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:473–477.
60. Golden DBK. Marsh DG. Freidhoff LR. Kwiterovich KA. Addison B. Kagey-Sobotka A. Lichtenstein LM. Natural history of Hymenoptera venom sensitivity in adults. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:760–766.
61. Muller UR. *Insect sting allergy*. Stuttgart, Germany: Gustav Fischer, 1990;67:10.
62. Mauriello PM. Barde SH. Georgitis JW. Reisman RE. Natural history of large local reactions from stinging insects. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:494–498.
63. Schuberth KC. Lichtenstein LM. Kagey-Sobotka A. Szklo M. Kwiterovich KA. Valentine MD. Epidemiologic study of insect allergy in children: II. Effect of accidental stings in allergic children. *J Pediatr* 1983;102:361–365.
64. Engel T. Heinig JH. Weeke ER. Prognosis of patients reacting with urticaria to insect sting. Results of an in-hospital sting challenge. *Allergy* 1988;43:289–293.

65. Reisman RE. Natural history of insect sting allergy: relationship of severity of symptoms of initial sting anaphylaxis to re-sting reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:335–339.
66. Chipps BE. Valentine MD. Kagey- Sobotka A. Schuberth KC. Lichtenstein LM. Diagnosis and treatment of anaphylactic reactions to Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1980;97:177–184.
67. Lockey RF. Turkeltaub PC. Baird- Warren IA. Olive CA. Olive ES. Peppe BC et al. The Hymenoptera venom study I, 1979–1982: demographics and history-sting data. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:370–381.
68. Przybilla B. Ring J. Grieshammer B. Association of features of atopy and diagnostic parameters in Hymenoptera venom allergy. *Allergy* 1991;46:570–576.
69. Hauk P. Friedl K. Kaufmehl K. Urbanek R. Forster J. Subsequent insect stings in children with hypersensitivity to Hymenoptera. *J Pediatr* 1995;126:185–190.
70. Schuetze GE. Forster J. Hauk PJ. Friedl K. Kuehr J. Bee-venom allergy in children: long-term predictive value of standardized challenge tests. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:18–23.
71. Dos Santos RV. Magerl M. Mlynek A. Lima HC. Suppression of histamine- and allergen-induced skin reactions: comparison of first- and second-generation antihistamines. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102:495.
72. Antonicelli L. Bilo MB. Napoli G. Farabollini B. Bonifazi F. European hornet (*Vespa crabro*) sting: a new risk factor for life-threatening reaction in Hymenoptera allergic patients? *Allerg Immunol (Paris)* 2003;35:199–203.
73. Fricker M. Helbling A. Schwartz L. Muller U. Hymenoptera sting anaphylaxis and urticaria pigmentosa: clinical findings and results of venom immunotherapy in ten patients. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:11–15.
74. Biedermann T. Rueff F. Sander CA. Przybilla B. Mastocytosis associated with severe wasp sting anaphylaxis detected by elevated serum mast cell tryptase levels. *Br J Dermatol* 1999;14:1110–1112.
75. Oude Elberink JN. de Monchy JG. Kors JW. van Doormaal JJ. Dubois AE. Fatal anaphylaxis after a yellow jacket sting, despite venom immunotherapy, in two patients with mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:153–154.

76. Ludolph-Hauser D. Rueff F. Fries C. Schopf P. Przybilla B. Constitutively raised serum concentrations of mast-cell tryptase and severe anaphylactic reactions to Hymenoptera stings. *Lancet* 2001;357:361–362.
77. Haeberli G. Bronnimann M. Hunziker T. Muller U. Elevated basal serum tryptase and Hymenoptera venom allergy: relation to severity of sting reactions and to safety and efficacy of venom immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1216–1220.
78. Mulfinger L. Yunginger J. Styer W. et al. Sting morphology and frequency of sting autotomy among medically important vespids and the honey bee. *J Med Entomol* 1992; 29: 325.
79. Hamilton RG. Böcek sokması alerjisi için tanı yöntemleri. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4:297.
80. Golden DB. Insect Sting Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2007; 27:261-333.
81. Georgitis JW. Reisman RE. Böcek alerjisi olan ve alerjik olmayan popülasyonlarda zehir cilt testleri. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76:803.
82. Golden DB. Kagey-Sobotka A. Norman PS. et al. Negatif zehir cilt testi yanıtları ile böcek sokması alerjisi. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:897.
83. Goldberg A. Confino-Cohen R. Böcek sokması anafilaksisinden sonra zehir cilt testleri ve IgE tayinlerinin zamanlaması. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:182.
84. Parker JL. Santrach PJ. Dahlberg MJ. Yunginger JW. Kasıtlı sokma zorlukları ile Hymenoptera sokması duyarlılığının değerlendirilmesi: mevcut teşhis yöntemlerinin yetersizliği. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:200.
85. Golden DB. Moffitt J. Nicklas RA. et al. Sokan böcek aşırı duyarlılığı: bir uygulama parametresi güncellemesi 2011. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127:852.
86. Dreborg S. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:820.
87. Pearlman DS. Grossman J. Meltzer EO. Histamine skin test reactivity following single and multiple doses of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:258.

88. Kupczyk M. Kuprys I. Bocheńska-Marciniak M. et al. Ranitidine (150 mg daily) inhibits wheal, flare, and itching reactions in skin-prick tests. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28:711.
89. Andersson M. Pipkorn U. Inhibition of the dermal immediate allergic reaction through prolonged treatment with topical glucocorticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:345.
90. Pipkorn U. Hammarlund A. Enerback L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced weal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:19.
91. Noga O. Hanf G. Kunkel G. Immunological and clinical changes in allergic asthmatics following treatment with omalizumab. *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131:46.
92. Corren J. Shapiro G. Reimann J. et al. Allergen skin tests and free IgE levels during reduction and cessation of omalizumab therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:506.
93. Rao KS. Menon PK. Hilman BC. et al. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:752.
94. Isik SR. Celikel S. Karakaya G. et al. The effects of antidepressants on the results of skin prick tests used in the diagnosis of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 154:63.
95. Spergel JM. Nurse N. Taylor P. ParneixSpake A. Effect of topical pimecrolimus on epicutaneous skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:695.
96. Gradman J. Wolthers OD. Suppressive effects of topical mometasone furoate and tacrolimus on skin prick testing in children. *Pediatr Dermatol* 2008; 25:269.
97. Nolte H. Stahl Skov P. Inhibition of basophil histamine release by methotrexate. *Agents Actions* 1988; 23:173.

98. Golden DB. Tracy JM. Freeman TM. et al. Bir sokmaya karşı sistemik reaksiyon öyküsü olan hastalarda negatif zehir cilt testi sonuçları. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:495.
99. Jeep S. Kirchhof E. O'Connor A, Kunkel G. Comparison of Phadebas RAST with the Pharmacia CAP system for insect venom. *Allergy* 1992;47:212–217.
100. King TP. Lu G. Gonzales M. Qian N. Soldatova L. Yellow jacket venom allergens, hyaluronidase and phospholipase. Sequence similarity and antigenic cross-reactivity with hornet and wasp homologs and possible implications for clinical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:588–600.
101. Mosbech H. Christensen J. Dirksen A. Söborg M. Insect allergy. Predictive value of diagnostic tests: A three year follow up study. *Clin Allergy* 1986; 16: 433-440.
102. Annala I. Hurme M. Miettinen A. Kuusisto P. Nieminen MM. Lymphocyte subpopulations, cytokine release and specific immunoglobulin G in reactive and nonreactive beekeepers. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:109–114.
103. Rueff F. Werfel S. Przybilla B. Change of the serum concentration of Hymenoptera venomspecific IgE antibodies after a systemic sting reaction – a possible diagnostic tool? *Allergy* 2003;58:99.
104. Muller U. Helbling A. Bischof M. Predictive value of venom-specific IgE, IgG and IgG subclass antibodies in patients on immunotherapy with honey bee venom. *Allergy* 1989;44:412–418.
105. Zollner TM. Spengler K. Podda M. Ergezinger K. Kaufmann R. Boehncke WH. The Western blot is a highly sensitive and efficient technique in diagnosing allergy to wasp venom. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1754–1761.
106. Sainte-Laudy J. Sabbah A. Drouet M. Lauret MG. Loiry M. Diagnosis of venom allergy by flow cytometry. Correlation with clinical history, skin tests, specific IgE, histamine and leukotriene C4 release. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1166–1171.
107. Erdmann SM. Sachs B. Kwiecien R. Moll-Slodowy S. Sauer I. Merk HF. The basophil activation test in wasp venom allergy: sensitivity, specificity and monitoring specific immunotherapy. *Allergy*. 2004 Oct;59(10):1102-1111.

108. Ebo DG. Hagendorens MM. Schuerwegh AJ et al. Flow-assisted quantification of in vitro activated basophils in the diagnosis of wasp venom allergy and follow-up of wasp venom immunotherapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2007; 72: 196–203.
109. Bonadonna P. Zanotti R. Melioli G. Antonini F. Romano I. Lenzi L. et al. Mastositozlu özel popülasyonlarda bazofil aktivasyon testinin rolü ve Hymenoptera sokmasına tepkiler. *Alerji*. 2012; 67 :962-965.
110. Reisman RE. Böcek sokması alerjisi: Negatif deri testi reaktörünün ikilemi. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107:781.
111. Müller UR. Yükselmiş bazal serum triptaz, mastositoz ve anafilaksi. *Clin Exp Alerji* 2009; 39:620.
112. Franken HH. Dubois AE. Minkema HJ. van der Heide S. de Monchy JG. Lack of reproducibility of a single negative sting challenge response in the assessment of anaphylactic risk in patients with suspected yellow jacket hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:431–436.
113. Rueff F. Przybilla B. Muller U. Mosbech H. The sting challenge test in Hymenoptera venom allergy. *Allergy*1996;51:216–225.
114. Graft DF. Schuberth KC. Kagey-Sobotka A. et al. A prospective study of the natural history of large local reactions after Hymenoptera stings in children. *J Pediatr* 1984; 104:664.
115. Freeman TM. Clinical practice. Hypersensitivity to hymenoptera stings. *N Engl J Med* 2004; 351:1978.
116. Bilo MB. Martini M. Pravettoni V. et al. Large local reactions to Hymenoptera stings: Outcome of re-stings in real life. *Allergy* 2019; 74:1969.
117. Mosbech H. and Frew AJ. The immunologic response to hymenoptera venoms. In: Levine MI, Lockey RF eds. *Monograph on Insect Allergy*. 4. th ed. Pittsburgh PA: DaveLambert Associates; 2003;75-84
118. Golden DB. Kelly D. Hamilton RG. Craig TJ. Venom immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J. Allergy Clin. Immunol.*2009;123:1371–1375.

119. Bonifazi F. Jutel M. Bilo MB. Birnbaum J. Muller U. Bucher C. et al. EAACI position paper. Prevention and treatment of Hymenoptera venom Allergy 2005; 60:1459-1470.
120. Lieberman PL. Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, editors. Middleton's Allergy: principles and practice. 7th ed. St Louis: Mosby, Inc; 2009;1027-1049.
121. Simons FE. Anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol. 2010;125:161-242.
122. Boyle RJ. Elremeli M. Hockenhull J. et al. Venom immunotherapy for preventing allergic reactions to insect stings. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD008838.
123. Hunt KJ. Valentine MD. Sobotka AK. et al. A controlled trial of immunotherapy in insect hypersensitivity. N Engl J Med 1978; 299:157.
124. Makatsori M. Pfaar O. Calderon MA. Allergen immunotherapy: clinical outcomes assessment. J Allergy Clin Immunol Pract 2014; 2:123.
125. Oude Elberink JN. De Monchy JG. Van Der Heide S. et al. Venom immunotherapy improves health-related quality of life in patients allergic to yellow jacket venom. J Allergy Clin Immunol 2002; 110:174.
126. Goldberg A. Confino-Cohen R. Bee venom immunotherapy - how early is it effective? Allergy 2010; 65:391.
127. Confino-Cohen R. Melamed S. Goldberg A. Debilitating beliefs and emotional distress in patients given immunotherapy for insect sting allergy: a prospective study. Allergy Asthma Proc 2009; 30:546.
128. Michils A. Baldassarre S. Ledent C. Mairesse M. Gossart B. Duchateau J. Early effect of ultrarush venom immunotherapy on the IgG antibody response. Allergy. 2000;55:455-517.
129. Aalberse RC. Dieges PH. Knul-Bretlova V. Vooren P. Aalbers M. van Leeuwen J. IgG4 as a blocking antibody. Clin Rev Allergy. 1983;1:289-302.
130. Wachholz PA. Soni NK. Till SJ. Durham SR. Inhibition of allergen-IgE binding to B cells by IgG antibodies after grass pollen immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 2003;112:915-937.

131. Shamji MH. Durham SR. Mechanisms of allergen immunotherapy for inhaled allergens and predictive biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140:1485–1583.
132. Rispens T. Ooijevaar-de Heer P. Bende O. Aalberse RC. Mechanism of immunoglobulin G4 Fab-arm exchange. *J Am Chem Soc.* 2011;133:10302–10313.
133. Flicker S. Valenta R. Renaissance of the blocking antibody concept in type I allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* (2003) 132:13–24.
134. Akdis M. Burgler S. Cramer R. Eiwegger T. Fujita H. Gomez E. et al. . Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:701–722.
135. Meiler F. Klunker S. Zimmermann M. Akdis CA. Akdis M. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy.* 2008;63:1455–1518.
136. Carballido JM. Carballido-Perrig N. Kagi MK. Meloen RH. Wuthrich B. Heusser CH. et al. T cell epitope specificity in human allergic and nonallergic subjects to bee venom phospholipase A2. *J Immunol.* 1993;150:3582–3677.
137. Plewako H. Wosinska K. Arvidsson M. Bjorkander J. Skov PS. Hakansson L. et al. Basophil interleukin 4 and interleukin 13 production is suppressed during the early phase of rush immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol.* (2006) 141:346–399.
138. Dugas-Breit S. Przybilla B. Dugas M. Arnold A. Pfundstein G. Kuchenhoff H. et al. Serum concentration of baseline mast cell tryptase: evidence for a decline during long-term immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *Clin Exp Allergy.* (2010) 40:643–652.
139. Eberlein-Konig B. Ullmann S. Thomas P. Przybilla B. Tryptase and histamine release due to a sting challenge in bee venom allergic patients treated successfully or unsuccessfully with hyposensitization. *Clin Exp Allergy.* 1995;25:704–716.
140. Golden DB. Kagey-Sobotka A. Norman PS. et al. Zehir immünoterapisi olan ve olmayan çocuklarda böcek sokmalarına karşı alerjinin sonuçları. *N Engl J Med* 2004; 351:668.

141. Van der Linden PW. Hack CE. Struyvenberg A. van der Zwan JK. Insect-sting challenge in 324 subjects with a previous anaphylactic reaction: current criteria for insect-venom hypersensitivity do not predict the occurrence and the severity of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94:151.
142. Graft DF. Insect sting allergy. *Med Clin North Am* 2006; 90:211.
143. Schwartz HJ. Golden DB. Lockey RF. Venom immunotherapy in the Hymenoptera-allergic pregnant patient. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:709.
144. Niedoszytko M. de Monchy J. van Doormaal JJ. et al. Mastocytosis and insect venom allergy: diagnosis, safety and efficacy of venom immunotherapy. *Allergy* 2009; 64:1237.
145. González de Olano D. Alvarez-Twose I. Esteban-López MI. et al. Safety and effectiveness of immunotherapy in patients with indolent systemic mastocytosis presenting with Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121:519.
146. Golden DB. Valentine MD. Kagey-Sobotka A. Lichtenstein LM. Hymenoptera zehiri immünoterapi rejimleri. *Ann Intern Med* 1980; 92:620.
147. Lockey RF. Turkeltaub PC. Olive ES. et al. The Hymenoptera venom study. III: Safety of venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:775.
148. Van Metre TE Jr. Adkinson NF Jr. Amodio FJ. et al. A comparison of immunotherapy schedules for injection treatment of ragweed pollen hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69:181.
149. Rueff F. Przybilla B. Bilo MB. et al. Predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:105.
150. Goldberg A. Confino-Cohen R. Rush venom immunotherapy in patients experiencing recurrent systemic reactions to conventional venom immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91:405.
151. Galera C. Soohun N. Zankar N. et al. Severe anaphylaxis to bee venom immunotherapy: efficacy of pretreatment and concurrent treatment with omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19:225.
152. Schulze J. Rose M. Zielen S. Beekeepers anaphylaxis: successful immunotherapy covered by omalizumab. *Allergy* 2007; 62:963.

153. Mosbech H. Müller U. Side-effects of insect venom immunotherapy: results from an EAACI multicenter study. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000; 55: 1005-1010.
154. Golden DB. Johnson K. Addison BI. et al. Clinical and immunologic observations in patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77:435.
155. Lerch E. Müller UR. Long-term protection after stopping venom immunotherapy: results of re-stings in 200 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:606.
156. Keating MU. Kagey-Sobotka A. Hamilton RG. Yunginger JW. Clinical and immunologic follow-up of patients who stop venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:339.
157. Urbanek R. Forster J. Kuhn W. Ziupa J. Discontinuation of bee venom immunotherapy in children and adolescents. *J Pediatr* 1985; 107:367.
158. Müller U. Berchtold E. Helbling A. Honeybee venom allergy: results of a sting challenge 1 year after stopping successful venom immunotherapy in 86 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:702.
159. Golden DBK. Allergic reactions to insect stings. In: Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW (eds). *Allergy Asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. Philadelphia: WB. Saunders Comp., 1996:348-402.
160. Müller U. Helbling A. Berchtold E. Immunotherapy with honeybee venom and yellow jacket venom is different regarding efficacy and safety. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89:529.
161. Rueff F. Placzek M. Przybilla B. Mastocytosis and Hymenoptera venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6:284.
162. Bonadonna P. Zanotti R. Müller U. Mastocytosis and insect venom allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10:347.
163. Golden DB. Kagey-Sobotka A. Lichtenstein LM. Survey of patients after discontinuing venom immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:385.
164. Canitez Y Sapan N. Epidemiology of hymenoptera venom allergy in Turkish children aged 6-15 years; allergic reactions and related risk factors; evaluation of venom intradermal test and venom-specific IgE results. *XXIth Congress of*

- the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, Naples, Italy, June 1-5. *Allergy* 2002;57 Suppl. 73:119.
165. Novembre E. Cianferoni A. Bernardini R. et al. Epidemiology of insect venom sensitivity in children and its correlation to clinical and atopic features. *Clin Exp Allergy* 1998;28:834–842.
  166. Novembre E. Cianferoni A. Bernardini R. et al. Anaphylaxis in Children: Clinical and Allergologic Features. *Pediatrics* 1998;101(4):8.
  167. Graif Y. Romano-Zelekha O. Livne I. Green MS. Shohat T. Allergic reactions to insect stings: results from a national survey of 10,000 junior high school children in Israel. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(6):1435-1444.
  168. Jennings A. Duggan E. Perry IJ. Hourihane JO. Epidemiology of allergic reactions to hymenoptera stings in Irish school children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(8):1166-1236.
  169. Arikan-Ayyildiz Z. Isik S. Babus S. Ucku R. Caglayan-Sozmen S. Karaman O. et al. Allergic reactions to Hymenoptera stings in Turkish school children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2016;44(1):41-46.
  170. Gelincik A. Issever H. Unal D. Isik E. Demirturk M. Gul H. et al. The prevalence of Hymenoptera venom allergy in adults: the results of a very crowded city in Euroasia. *Allergol Int.* 2015;64(1):35-40.
  171. Clark S. Long AA. Gaeta TJ. Camargo CA. Multicenter study of emergency department visits for insect sting allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:643-652.
  172. Onbaşı K. Onbaşı O. Eminbeyli L. Kaynak C. Prevalence and alternative therapy methods for bee and wasp allergy in Van. *Allergy* 2008;63:246-253.
  173. Francisco J. Carballada González, Mireia Crehuet Almiralla , Alba Manjón Herreroa , Fernando De la Torre, and Manuel Boquete Parisa: Hymenoptera venom allergy: characteristics, tolerance and efficacy of immunotherapy in the paediatric population. 2009;37(3):111-116
  174. Johansson SG. Bieber T. Dahl R. Friedmann PS. Lanier BQ. Lockey RF. et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(5):832-838.

175. Grigoreas C. Galatas ID. Kiamouris C. Papaioannou D. Insect venom allergy in Greek adults. *Allergy* 1997;52:51-57
176. Fernandez J. Blanca M. Soriano V. et al. Epidemiological study of the prevalence of allergic reactions to hymenoptera in a rural population in the Mediterranean area. *Clin Exp Allergy* 1999;29(8):1069- 1143.
177. Carballada FJ. and all. Double (honeybee and wasp) immunoglobulin E reactivity in patients allergic to Hymenoptera venom: the role of crossreactive carbohydrates and alcohol consumption. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010; 20(6): 484-493.
178. Nasser SM. Ying S. Meng Q. Kay AB. Ewan PW. IL-10 levels increase in cutaneous biopsies of patients undergoing wasp venom immunotherapy. *Eur J Immunol* 2001; 31: 3704-3717.
179. Thurnheer U. Müller U. Stoller R. Lanner A. Hoigne R. Venom immunotherapy in hymenoptera sting allergy. Comparison of rush and conventional hyposensitization and observations during long-term treatment 1983 Oct;38(7):465-540.

## 8. EKLER

### 8.1. Etik Kurul Kararı



T.C.  
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Sayı : E-15374210-804.01-206061  
Konu : Uygunluk Talebi

#### ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 31.01.2022 tarihli ve E-35408457-804.01-191917 sayılı yazınız.

Dr. Serenay ÖZEN ÇÖKELEZ'in "Arı Venom Alerjisi Nedeniyle İmmunoterapi Alan Hastaların Retrospektif İncelenmesi" konulu çalışmasının Etik Kurul izni alınarak tarafımıza bildirilmesinin ardından hastanemizde yürütülmesi Merkez Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür.  
Gereğini bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof. Dr. Hızır Ufuk AKDEMİR  
Başhekim Yardımcısı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : 8BBL-NM40-0V3D Belge Doğrulama Adresi : <https://ebysorgu.omu.edu.tr>

Adres: Ondokuz Mayıs Üniversitesi 55139 Kurupelit / SAMSUN

Telefon No : 0362 312 19 19

e-Posta :

Fax No : (362) 457 60 29

İnternet Adresi : <http://www.omu.edu.tr/>

Bilgi İçin :Engin KUYUMCU

Veri Giriş Personeli

Telefon No:2980



## 8.2. Çalışmanın Benzerlik Raporu

### ARI VENOM ALLERJİSİ NEDENİYLE IMMUNOTERAPİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	<a href="http://acikbilim.yok.gov.tr">acikbilim.yok.gov.tr</a> Internet	660 words — 4%
2	<a href="http://docplayer.biz.tr">docplayer.biz.tr</a> Internet	268 words — 2%
3	<a href="http://www.researchgate.net">www.researchgate.net</a> Internet	90 words — 1%
4	<a href="http://www.aribalpolen.com">www.aribalpolen.com</a> Internet	81 words — 1%
5	<a href="http://dergipark.org.tr">dergipark.org.tr</a> Internet	55 words — < 1%
6	<a href="http://docplayer.net">docplayer.net</a> Internet	52 words — < 1%
7	Ozel, Mustafa. "Bursa İli 6-14 Yas Grubu çocuklarda Ari Alerjisi ve Semptomlarının Gorulme Sikligi", Bursa Uludag University (Turkey), 2021 ProQuest	42 words — < 1%
8	<a href="http://intranet.fmp-usmba.ac.ma">intranet.fmp-usmba.ac.ma</a> Internet	26 words — < 1%
9	<a href="http://libratez.cu.edu.tr">libratez.cu.edu.tr</a>	